

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE N° 454

Contribution à l'étude de la sensibilité des bactéries à quelques antiseptiques modernes et antibiotiques de contact (L'Antiseptogramme)

Travail de l'Institut Pasteur de Lyon

THÈSE

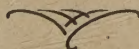
pour le Doctorat de l'Université de Lyon
Section de Pharmacie

présentée et soutenue publiquement le 4 Juillet 1955
par

MICHELINE DURIN

née le 20 Janvier 1928

à VOIRON (Isère)



LYON
Imprimerie Régnier-Chavany & Cie
23, Quai Tilsitt

1955

Contribution à l'étude de la sensibilité des bactéries

**à quelques antiseptiques modernes et antibiotiques de contact
(L'Antiseptogramme)**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553222_0045

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MEDECINE ET DE PHARMACIE N° 454

Contribution à l'étude de la sensibilité des bactéries à quelques antiseptiques modernes et antibiotiques de contact (L'Antiseptogramme)

Travail de l'Institut Pasteur de Lyon

THÈSE

pour le Doctorat de l'Université de Lyon

Section de Pharmacie

présentée et soutenue publiquement le 4 Juillet 1955

par

MICHELINE DURIN

née le 20 Janvier 1928

à VOIRON (Isère)



LYON

Imprimerie Régnier-Chavany & Cie
23, Quai Tilsitt

1955

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire : M. J. LEPINE

Doyen : M. H. HERMANN

Assesseur : M. J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

PROFESSEURS

Clinique médicale A	MM. FROMENT
Clinique médicale B	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A	SANTY
Clinique Chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique	MAYOUX
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	DUFOUT
Clinique dermatologique et syphiligraphique	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM
Pharmacie et pharmacologie	X...
Physiologie	HERMANN
Anatomie pathologique	J.-F. MARTIN
Physique biologique, radiologie et physiothérapie	(dét. à Beyrouth)
Médecine du travail	BOURRET
Parasitologie et pathologie exotique	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Médecine légale et déontologie	X...
Thérapeutique	LEVRA
Hygiène	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Pharmacie et pharmacologie	DREVON
Physique biologique	BERGER

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Parasitologie	MM. COUDERT	Physiologie	MM. CHATONNET
Parasitologie	ROMAN	Physiologie	CIER
Histologie	X...	Biochimie médicale	CREYSEL R.
Bactériologie	BERTOYE A.		

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale	MM. BRUN	Pathologie chirurgicale	MM. MANSUY
Pathologie médicale	GIRARD M.	Pathologie chirurgicale	GUILLET
Pathologie médicale	GIRARD P.	Orthopédie	MARION Joseph
Pathologie médicale	JEUNE	Obstétrique	BROCHIER
Pathologie médicale	VACHON	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale	GALY	Obstétrique	MATHIEU J.
Pathologie médicale	GONIN	Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie chirurgicale	BERARD	Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	DESJACQUES	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale	LABRY	Ophtalmologie	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale	TRILLAT	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale	DARGENT	Oto-rhino-laryngologie	X...
		Dermato-syphiligraphie	THIERS
			ROCHE

Médecine légale et médecine du travail

CHARGES DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES-AGREGES

Hygiène	MM. BENAZET
Histologie	DUMONT Louis
Physique biologique	MORET
Pharmacie et pharmacologie	CIER André
Chimie organique et toxicologie	PERROT Louis

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. SEDALLIAN ; Assesseurs : MM. REVOL, BERTOYE, PERROT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Leur tendresse et leur courage ont toujours été pour moi un soutien et un exemple.

C'est à leur amour et à leur travail, que je dois d'arriver aujourd'hui au couronnement de mes études.

Puissent-ils trouver ici le faible témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A MA SŒUR

Avec ma grande affection.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A TOUS CEUX QUI M'ONT FACILITE LA TACHE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon

Médecin des Hôpitaux

Il nous a permis d'effectuer ce travail
à l'Institut Pasteur.

Très sensible à l'honneur qu'il nous
fait en présidant notre thèse, nous le
prions d'accepter l'expression de notre
gratitude et l'hommage de notre respec-
tueuse admiration.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR REVOL

*Professeur de Pharmacie Galénique et de Matière Médicale
Pharmacien-Chef de l'Hôpital du Vinatier*

En reconnaissance du précieux enseignement dont nous avons bénéficié durant nos études.

Il a accepté de se faire notre juge. Il nous a toujours reçue avec bienveillance et a bien voulu nous aider de sa documentation et de son expérience.

Qu'il veuille bien croire en notre vive gratitude et en notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BERTOYE

Médecin des Hôpitaux

Durant notre année de Bactériologie à la Faculté, nous avons apprécié la précision de ses exposés et l'étendue de ses connaissances.

Il a bien voulu nous fournir le sujet de cette thèse et ses conseils éclairés nous furent précieux. Qu'il veuille croire en notre respectueuse reconnaissance pour l'intérêt qu'il a manifesté à notre travail et pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé. Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude.

MONSIEUR PERROT

*Chargé des Fonctions de Maître de Conférences Agrégé
Pharmacien des Hôpitaux*

Nous lui adressons nos sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

En témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MASSOT

Docteur en Pharmacie
Ex-Chef de Travaux à l'Ecole de Médecine
et de Pharmacie de Grenoble

Il a été notre maître de stage et le premier nous a guidée avec dévouement dans la profession pharmaceutique. Il nous a communiqué cette conscience professionnelle que nous avons toujours admirée en lui.

En retour des conseils précieux qu'il nous a donnés et de la sollicitude dont il nous a entourée, nous voudrions simplement lui redire notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR COURTIEU

du Laboratoire de Bactériologie de l'Institut Pasteur de Lyon

C'est avec joie que nous vous exprimons notre reconnaissance. Dès le début de ce travail, vous avez été notre guide ; nous avons profité, presque journellement, de votre compétence et votre rigueur scientifique a été et restera pour nous un exemple.

Nous avons été souvent touchée par votre bienveillance attentive et par l'accueil très cordial que vous nous réserviez.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et de notre entier dévouement.

Nous tenons à remercier le personnel de l'Institut Pasteur de Lyon, en particulier Mlle Y. LIOGIER DE SEREYS, Mlle G. TILLET, Mme G. PERRAUD, M. A. VIALLY qui, sous la direction de Mlle C. LONGERAY, nous ont largement aidé au cours de l'expérimentation.

INTRODUCTION

Depuis que PASTEUR révéla la notion de nocivité microbienne les recherches se poursuivent dans le but de mettre au point des produits réalisant efficacement « l'antisepsie », c'est-à-dire détruisant les germes infectieux ou mettant obstacle à leur développement afin de prévenir les maladies septiques. Mais les corps obtenus et employés avaient, le plus souvent, une action néfaste sur la matière vivante, aussi bien sur le germe que sur l'organisme hôte. Or depuis le début du siècle, cette recherche fut particulièrement féconde et nombreux furent les corps synthétisés. Cependant, simultanément la découverte d'autres produits utilisables par voie générale « les antibiotiques », éclipsa un certain temps les nouveaux antiseptiques. Mais la thérapeutique antibiotique se heurta vite à des écueils : échec du traitement provenant d'un emploi abusif de ces produits qui entraînait une acquisition de résistance des germes, ou risque pour le malade, à la suite d'application de pommades, poudres, solutions, à n'importe quelle occasion, pour des affections cutanées inaccessibles où le germe se trouvait imprégné progressivement par des doses de plus en plus considérables de produit, de ne plus supporter ces médicaments quand une affection grave interviendrait.

Donc il semblait qu'une plus large utilisation des antiseptiques en thérapeutique externe, limiterait ces ennuis en permettant aux antibiotiques par voie générale d'être réservés aux infections profondes. Or non seulement, ces antiseptiques étaient peu utilisés, mais lorsqu'ils l'étaient, ils étaient employés le plus souvent comme des antiseptiques ordinaires, sans tenir compte du germe en cause, ou au maximum, en se basant sur une recherche standard faite avec des souches de collection, ce qui conduisait à des échecs fréquents. Or de nombreuses découvertes se firent dans leur domaine, comme dans celui

des antibiotiques du reste, et en particulier sur leur mode d'action. Contrairement aux antiseptiques anciens, il apparût qu'ils n'agissaient pas comme « des poisons protoplasmiques », leur action beaucoup moins brutale n'aboutissait pas à une destruction totale de la bactérie.

Au contraire, ils sembleraient avoir un mode d'action qui les rapprocherait des antibiotiques : ils agiraient en interférant dans le processus de développement des germes, en bloquant tel ou tel chaînon du métabolisme bactérien, à des stades divers de ce métabolisme et en conséquence n'agiraient pas indifféremment sur toutes les bactéries.

Devant ces différentes raisons, d'ordre à la fois théorique et pratique nous avons donné à notre travail le but suivant : celui d'adapter qualitativement et même quantitativement les antiseptiques et antibiotiques de contact au germe de l'infection à traiter. Nous appellerons ces antibiotiques, antibiotiques « de contact » car ils sont réservés strictement à l'usage externe en mettant directement « en contact » la forme pharmaceutique sous laquelle ils se présentent et le germe en cause. Bien que différents par leur origine, synthétique pour les uns, extractive pour les autres, nous avons étudié en même temps des antiseptiques et des antibiotiques, car nous avons tenu compte pour faire ce rapprochement, uniquement de leur mode d'action et de leur usage strictement externe.

Le plan de notre travail a donc été le suivant :

— Déterminer de façon systématique le pouvoir bactériostatique et bactéricide de chaque produit étudié sur un nombre de souches déterminées, à des dilutions valables ;

— Ensuite, d'un point de vue plus pratique et plus utile semble-t-il pour le médecin et le clinicien, étudier le « pouvoir bactéricide » de chaque produit par une autre méthode standard à la dilution correspondant à celle utilisée en thérapeutique, pendant des temps de contact variables. Nous avons été guidé dans ce choix par les faits suivants : les premières expériences avaient montré souvent des différences marquées entre les doses bactériostatiques et bactéricides. D'autre part, ces produits étant destinés à une utilisation locale, les défenses organiques naturelles peu importantes, risquaient de ne guère aider l'action anti-bactérienne proprement dite ; c'est pour-

quoi nous avons pensé que le meilleur produit serait celui qui « tuerait le plus et le plus vite ». De plus, nous emploierons une méthode qui nous permettra d'étudier en détail la valeur de cette bactéricidie, compte tenu non seulement de la concentration, mais de la durée de contact, notion très importante sur le plan pratique, limitant par exemple les temps d'immersion d'objets divers dans les solutions antiseptiques ou montrant la nécessité, lors d'un traitement, de répétitions successives d'applications du produit.

Mais deux autres notions sont à souligner, parce qu'elles peuvent *in vivo* limiter considérablement l'emploi de tel ou tel antiseptique ou antibiotique de contact qui pourtant se sera révélé très bactéricide. C'est la notion de « toxicité » d'une part : un produit n'étant intéressant que s'il est efficace à des doses non toxiques, et celle « d'antagonisme local » d'autre part, la stabilité et l'action d'un produit risquant fréquemment d'être modifiées en présence des albumines organiques tel le pus. Nous ne ferons cependant ici que les signaler malgré leur importance : leur étude nécessiterait parallèlement à une expérimentation *in vitro*, une expérimentation clinique qui dépasse le cadre de notre travail.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE — GENERALITES

L'empirisme qui a présidé à la naissance des antiseptiques remonte à la plus haute antiquité ; il s'appuyait simplement sur l'action conservatrice de certaines essences et produits végétaux. Malgré la place qu'ils occupaient dans la thérapeutique, aucune étude rationnelle ne fut faite jusqu'au XIX^e siècle. Il faut arriver à PASTEUR, pour voir s'ouvrir l'ère des antiseptiques chimiques avec KOCH et ERLICH.

En 1881, KOCH, le premier, indique une méthode rationnelle de mesure des actions anti-microbiennes ; il prend la bactéricidie charbonneuse et étudie diverses essences, puis étend ses investigations à d'autres produits et précise en particulier l'action antiseptique du phénol.

En 1889, CADÉAC et MOUNIER (27) continuent ces travaux en déterminant le temps minimum pour qu'une essence tue un germe, et BOUCHARD cherche quelle est la plus petite quantité de produit capable d'arrêter le développement microbien.

A ces études, firent suite une quantité d'autres : BROOKS (26) et WATSON (132) essaient de donner une explication physico-chimique de l'action antiseptique, tandis que BECHOLD et ERLICH (8) cherchent déjà les relations qui existent entre elles et la constitution chimique des corps organiques.

A partir de 1920, MOREL et ROCHAIX (100) à leur tour, étudièrent l'action antiseptique des essences végétales, de leurs constituants et de divers corps chimiques.

Mais déjà bien avant que les études rationnelles soient commencées, l'ère proprement dite « des antiseptiques » s'était ouverte. La thérapeutique avait à son service de nombreux corps chimiques naturels ou leurs dérivés, dont certains sont

encore, et resteront utilisés, étant donné certaines de leurs qualités.

Nous ne citerons que les plus courants :

— Le chlore et ses dérivés : les hypochlorites. C'est en 1793 que la première application médicale des chlorures désinfectants était faite à l'Armée du Rhin contre la pourriture d'hôpital, par le chirurgien militaire PERCY, et c'est plus tard pendant la guerre de 1914 que DAKIN introduisit une solution neutralisée d'hypochlorite de sodium, qui diminuait l'action irritante néfaste du chlore.

-- L'iode, les préparations qui en dérivent et certaines de ses combinaisons organiques. Découvert en 1811, c'est un antiseptique énergique à cause de ses propriétés oxydantes, mais la désinfection qu'il apporte pour les plaies profondes par exemple est parfois insuffisante et douloureuse.

— L'eau oxygénée, découverte en 1818, et les corps susceptibles d'en fournir, tel le permanganate de potassium, les peroxydes, les persels.

— Le formol, découvert en 1868, antiseptique énergique mais de moins en moins utilisé à cause de son pouvoir de coagulation des protéines.

Forment également un groupe important, les composés antiseptiques minéraux, dont les propriétés sont dues à la présence de métaux dans la molécule : tels les sels d'argent, de cuivre et surtout de mercure ; c'est en 1881 que KOCH introduisit le chlorure mercurique en thérapeutique. Ils agissent à des concentrations très basses, si on leur laisse le temps de se combiner aux albumines des bactéries.

Faisons également dans cette énumération, une large place à un composé organique : le phénol, et à ses dérivés : eau phéniquée, crésols, xylénols, dérivés chlorés, etc...

Puis avec les travaux d'ERLICH, nous parlerons du rôle important comme antiseptiques qu'ont pris certaines matières colorantes artificielles, rôle éphémère pour certains à cause de leur toxicité, tandis que d'autres, dérivés du triphénylméthane, dérivés de l'acridine en particulier, gardaient tout de même un usage en médecine à cause de leur spécificité pour certains cocci pyogènes. Citons également un colorant nitré, l'acide picrique ou trinitro-phénol, préconisé en 1880, puis plus récemment en 1941 par KOROMPAY qui recommandait pour la

désinfection du champ opératoire l'emploi d'une solution à 5 %.

A partir de 1929, s'installe une ère nouvelle : celle de substances antibactériennes ; ce ne sont pas du tout des antiseptiques, puisqu'elles n'agissent pas en tuant la cellule bactérienne, mais en entravant simplement sa division. Si nous les citons, c'est parce que leur introduction en thérapeutique marque dans l'histoire des antiseptiques proprement dits pour avoir dans bien des cas restreint leur champ d'application : ce sont les sulfamides et les antibiotiques.

C'est la découverte de la pénicilline par FLEMING qui fût le point de départ de la thérapeutique antibiotique ; en 1928 il isolait une moisissure de boîtes de PETRI où il cultivait des bactéries ; il démontra que si on cultivait cette moisissure, elle présentait des propriétés bactériostatiques et même bactéricides vis-à-vis de plusieurs cocci et bactéries. Mais ce n'est que onze ans après, vers 1940, que la pénicilline va enfin retenir l'attention avec le travail de CHAIN, FLOREY et collaborateurs puis conquérir en 1941 droit de cité en thérapeutique.

Simultanément, d'autres auteurs vers 1935, s'intéressèrent à une question voisine : celle de la flore bactérienne fongique du sol. Les premiers travaux sont dus à DUBOS ; il isola *Bacillus Brevis* ; ce germe donne une substance antibiotique : la tyrothricine qui, tout en n'étant pas un antibiotique parfait, laisse aux travaux de DUBOS un intérêt théorique certain. Puis c'est WAKSMAN, qui cultivant des champignons, en retire un produit antibiotique : ce fut la streptomycine.

A partir de ces trois corps, par une prospection systématique, en étudiant les propriétés chimiques et l'action bactériostatique par l'expérimentation sur l'animal, l'exploration a permis l'isolement d'un grand nombre de substances antibiotiques dont le nombre croît sans cesse.

D'abord destiné à un usage interne, ces produits conquièrent vite une place importante dans le traitement des affections bactériennes externes et locales, le thérapeute éliminant ainsi souvent avec eux certains inconvénients des antiseptiques ordinaires : action trop brutale, toxicité, pouvoir irritant, etc... tout en réalisant localement une concentration du produit plus efficace. Mais à l'usage, ces corps présentèrent vite de larges inconvénients : risque de sensibilisation du sujet et surtout résistance acquise des germes à leur action.

C'est pourquoi, simultanément à leur utilisation encore très courante, la curiosité des chercheurs les fit s'orienter dans d'autres directions : nous citerons les dérivés d'ammonium quaternaires, les dérivés organo-mercuriels, les antiseptiques dérivés phénoliques et ceux du groupe des di-amidines.

Les composés d'ammonium quaternaire étaient depuis longtemps utilisés en teinture, où ils recevaient des applications diverses ; mais c'est en 1908 qu'EINHORN et GOTTLER (42) constatèrent pour la première fois les propriétés antiseptiques du plus simple des représentants de ce groupe, obtenu par action de l'hexaméthylène-tétramine sur le chloro-acétylamino-éthanol. Puis, en 1911, MANNICK et HAHN (89) préparent des sels d'ammonium quaternaires par addition d'urotropine aux cétones halogénées et c'est en 1916 que JACOBS (68) et ses collaborateurs firent de très importants travaux sur les propriétés microbicides de ces corps et entrevoient leurs propriétés bactériostatiques. Mais l'oubli tomba sur ces produits, époque du reste au cours de laquelle l'usage des hypochlorites subit un triomphe. Puis, en 1935, c'est DOMAGK (38) qui le premier attire l'attention sur l'action bactéricide très marquée de certains d'entre eux, en étudiant une solution aqueuse de chlorures d'alcoyl-diméthyl-benzyl-ammonium à poids moléculaires élevés et de plus sur le fait que c'est à la configuration de la molécule que le corps doit ses propriétés tensio-actives et par suite son pouvoir bactéricide. Ce produit fut le zéphirol. Il en étudia le premier le pouvoir désinfectant par la méthode de la suspension et le trouve nettement supérieur au savon de Crésol.

Puis de nombreux travaux furent publiés en Allemagne en 1936 et notamment par le Docteur SCHMITT sur l'usage du zéphirol en obstétrique à diverses concentrations, qui constate sa parfaite innocuité et le trouve dénué de toute action irritante. A leur tour JOTTES et SCHON l'utilisent pour la désinfection des mains et constatent qu'à une concentration de 1/200, les mains sont stériles une minute après.

L'intérêt considérable de ces travaux faisait écho chez les savants américains qui, dès 1937, entreprenaient l'étude systématique des sels d'ammonium quaternaire. Un peu plus tard, les études de KUHN (78), Allemagne, LAWRENCE (81), Etats-Unis précédaient les importants travaux de MOUSSERON et WINTERNITZ (101) en France permettant d'avoir des vues nouvelles sur les relations existant entre la structure chimique de ces corps et leur pouvoir bactéricide.

Dès lors un grand nombre de produits sont lancés dans le commerce aux Etats-Unis et C. RICHARD SMITH et ses collaborateurs (113) en fournissent une liste très détaillée. L'industrie chimique française ne semble avoir porté d'intérêt aux sels d'ammonium quaternaires d'une façon systématique que tout récemment, et tandis que les Etats-Unis les utilisent déjà dans toutes les branches de l'hygiène, ils commençaient seulement en France en 1945 à faire leur apparition dans le domaine de l'antisepsie.

Quant aux dérivés mercuriels organiques, ils sont d'une façon générale d'origine plus récente que les dérivés d'ammonium quaternaires, quoique certains d'entre eux aient aussi connu, après la réalisation de leur synthèse une période d'oubli, avant que l'on s'occupe de façon systématique de leur étude et de leur possibilité d'utilisation dans le domaine thérapeutique —. Ce sont les inconvénients du chlorure mercurique qui ont limité de plus en plus son emploi, car il est très caustique et toxique et qui lui ont fait substituer depuis longtemps des dérivés organiques du mercure possédant une action germicide élevée et une toxicité réduite, se basant sur le fait que « lorsqu'un ion toxique entre dans une molécule et contracte avec d'autres ions une combinaison indissociable, il perd une partie ou la totalité de sa toxicité ».

De nombreux organo-mercuriels furent donc synthétisés, dans le but d'obtenir des bactéricides puissants, mais peu toxiques et peu irritants.

Les premiers dérivés du phényl-mercure ont été synthétisés en 1870 par OTTO en Allemagne, mais ce n'est qu'à partir de 1931 que les Américains WEED et ECKER (133) entreprennent l'étude de cette catégorie de produits parmi lesquels ils retiennent le nitrate et le borate.

De même, des recherches faites à partir de l'acide éthylmercuthiosalicylique conduisirent en Amérique à la synthèse, pendant la guerre de 1914-18, de plusieurs dérivés, qui furent étudiés dès 1932 par MARSHALL (91), POWELL et JAMIESON (105) pour leurs propriétés germicides, afin d'envisager un usage possible en thérapeutique cutanée.

Dans un autre domaine, des auteurs orientent leurs recherches sur des corps chimiques de type amidine dont l'action curative à l'égard des affections à trypanosomes n'est plus à révéler (type pentamidine) et qui, dans certains cas, sont

d'excellents bactéricides d'usage externe. Des auteurs anglais, Mc. INDOE (1948) et TILLEY (95) à partir de 1940 surtout étudient ces corps à ce point de vue, et d'autres, WIEN-HARRISON, FREEMAN font une étude comparative du pouvoir bactéricide de ces corps en fonction des modifications de structure imprimées aux produits de base.

En 1934, KLARMANN, SHTERNOV et GATES (76), orientent leurs recherches vers les dérivés du phénol, et montrent que le pouvoir bactéricide en est augmenté par substitution d'halogènes dans le noyau et surtout par introduction de groupes aliphatiques ou aromatiques dans la molécule, et réalisent des observations cliniques sur les différents chlorophénols, puis sur les dérivés de l'acide orthophénolsulfonique, moins toxique et moins caustique que le phénol, et sur les alcoyls-résorcinols.

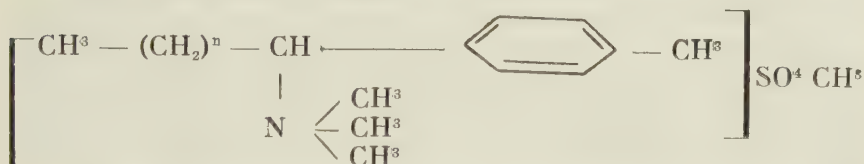
Nous ajouterons qu'au fur et à mesure que s'étendait la curiosité des chercheurs dans le domaine des antiseptiques d'origine synthétique, la prospection continuait également dans le sens : antiseptiques d'origine biologique ; mais c'est alors qu'apparurent certaines substances qui malgré leur spectre d'activité quelquefois considérable, ne pouvaient être utilisées par voie générale par suite d'une toxicité aux manifestations diverses ; c'était le début de l'antibiothérapie destinée à un usage strictement externe.

CHAPITRE II

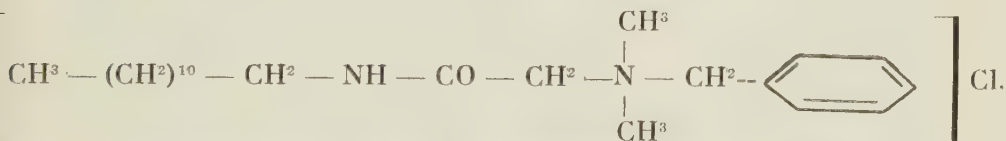
ETUDE SOMMAIRE DES PRODUITS ETUDIES

I. — LES DERIVES DU GROUPE DES AMMONIUM QUATERNAIRES ⁽¹⁾

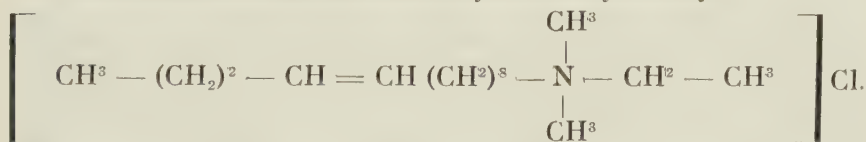
1° Le sel de méthyl-phényl-dodecyl-triméthyl-ammonium :



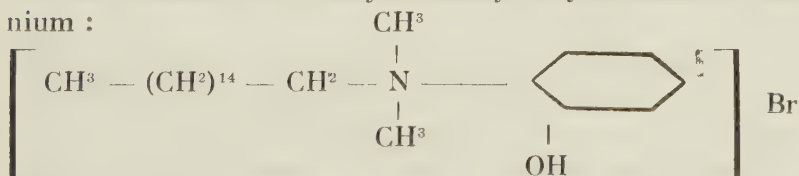
2° Le chlorure de dodecyl-carbamyl-méthyl-benzyl-diméthyl-ammonium :



3° Le chlorure d'ammonium alkyl-diméthyl-benzyl :



4° Le bromure de N cétyl-diméthyl-1-cyclo-hexanol-2-ammonium :



N.B. — Nous désignerons dans le texte ces produits par leur nom déposé et nous tenons à remercier les laboratoires qui nous les ont aimablement procurés :

(1) Désogène (laboratoire Geigy) ; (2) straminol (laboratoire Cilag) ; (3) B.T.G. (laboratoire Franconyx) ; (4) biocidan (laboratoire Clin-Comar) ; (5) cétaulon (laboratoire Avlon).

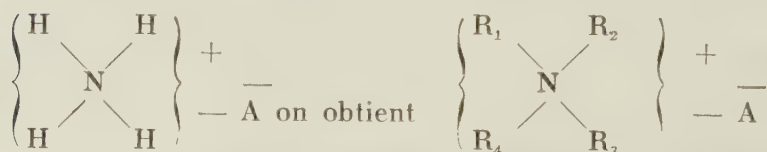
5° Le bromure de cétyl-triméthyl-ammonium :



Nous ne ferons pas l'étude isolée et complète de chacun de ces corps, mais nous nous bornerons à mettre en évidence les principales caractéristiques et propriétés qui font leur unité, tenant compte que pour mieux étudier leur valeur antimicrobienne, il faut envisager leur constitution chimique par rapport à leurs propriétés antibactériennes, puisque c'est à cette constitution qu'ils doivent leur activité bactériostatique et bactéricide puissante.

Ce sont tous des composés organiques de synthèse, dont la formule est comparable à celle des sels d'ammonium : A-NH^4 (A étant le radical acide), mais dans lequel les 4 atomes d'hydrogène ont été remplacés par des radicaux organiques $\text{R}_1 - \text{R}_2 - \text{R}_3 - \text{R}_4$.

La formule développée des sels d'ammonium étant :



Dans ces dérivés des amines qui dérivent elles-mêmes de l'ammoniaque, l'azote est pentavalent. Sur un atome d'azote sont greffés 4 radicaux, la dernière valence est réservée à l'anion dont dérive le sel et c'est la variété presque infinie de ces radicaux organiques possible qui laisse prévoir un très grand nombre de composés.

Mais il y a une explication à la présence dans la formule des cinq corps étudiés de certains groupements de prédilection que les chimistes ont su mettre à profit et on peut les résumer ainsi : l'activité germicide des corps est conditionnée par trois facteurs, qui interfèrent et dépendent les uns des autres.

1° La structure moléculaire générale : DOERR reconnaît le premier les caractères toxiques des sels d'ammonium à longue chaîne.

2° Le type des différents radicaux organiques de substitution. Citons en passant les travaux de DOMAGK (38) et de SHELTON (118) qui insistent sur le rôle dans les composés d'au moins une chaîne aliphéatique longue, ramifiée ou non, soit de C^8H^{17} à $C^{18}H^{37}$ dans la série des dérivés du benzyl-ammonium : tel B.T.C. straminol, soit possédant 1 radical cétyl : tel biocidan-cétavlon ; les autres radicaux peuvent être très simples, de nature aliphatique : 3 groupements CH^3 dans le cas du céta-vlon, ou de nature cyclique : 1 radical phényl dans le cas du désogène.

3° La nature de l'anion A : Il désigne le plus souvent un halogène (chlore-brome), mais pas obligatoirement : cas du désogène qui possède un radical sulfate. Il a été démontré que l'anion a peu d'influence sur l'activité ; les différents dérivés halogénés pour un même ammonium auraient la même valeur. Cependant les dérivés chlorés sont souvent hygroscopiques, tandis que les autres sont moins solubles dans l'eau ; c'est pourquoi d'une façon générale les bromures conviennent mieux.

Ce sont toutes ces données que les chimistes ont mis à profit lors de la synthèse de composés nouveaux. Ex. : cas du biocidan dont la fonction alcool gras du groupement cyclo-hexanol agirait en accentuant la pénétration.

Propriétés :

— Ces produits se présentent sous forme de liquides incolores ou très faiblement colorés ; il en est de même pour les solutions prêtes à utiliser, ce qui leur donne un avantage sur la teinture d'iode ou les dérivés mercuriels de la fluorescéine, la coloration discrète et artificielle que présentent certaines solutions étant destinée à déterminer de façon visible la surface désinfectée, et disparaissant facilement ou s'atténuant d'elle-même.

— Ils sont inodores ou ont une odeur aromatique peu accusée, ne laissant aucun dépôt après évaporation.

— Ils sont solubles dans l'eau : c'est du reste en solution aqueuse plus ou moins concentrée qu'ils sont utilisés en général ; ils sont solubles également dans les solvants organiques, ce qui facilite leur pénétration dans le corps microbien.

— Dissous dans l'eau, ces composés sont ionisés, l'atome d'azote et les quatre radicaux organiques qui lui sont attachés

formant un ion chargé positivement ; cette propriété est importante quant à son rôle dans le mécanisme d'action de ces corps.

Ce sont aussi des agents tensio-actifs dans lesquels le cation est responsable de cette propriété ; c'est lui qui présente les caractéristiques nécessaires à la manifestation du pouvoir tensio-actif : une partie hydrophobe, la longue chaîne aliphatique qui tend à séparer le tensio-actif de l'eau, une partie hydrophile, l'azote entouré des trois autres radicaux qui l'y retiennent.

Il en résulte donc une migration de ces corps vers les surfaces des solutions aqueuses, d'où un bon pouvoir moussant, mais surtout une modification de la tension superficielle par migration vers les interfaces et les substances organiques contenues dans le liquide, qui facilite même la pénétration à travers les différentes membranes et en particulier celles des bactéries. Autre conséquence : en diminuant la tension superficielle ils solubilisent et émulsionnent les substances grasses, et les substances réputées insolubles tel que le mazout, le cam-bouis, etc... ; ils modifient la structure moléculaire des protéines, les rendent solubles dans l'eau et ainsi permettent de désagréger et fluidifier pus et muco-pus.

D'autre part, ROUVIÈRE [cité dans le travail de GADLEWSKI (57)], dans une étude sur les staphylococcies cutanées, pense que l'augmentation des lipides cutanés qui modifie la résistance naturelle de la peau, permet aux germes de gagner la profondeur comme si les staphylocoques étaient véhiculés par les lipides. Ces produits donc par leur action mouillante, en modifiant l'équilibre tensio-actif, pourraient entraîner dans ces affections une conséquence thérapeutique intéressante.

Quant à leurs propriétés chimiques, il y a lieu de signaler leur stabilité dans de larges intervalles de température et de pH, bien que si le pH de la solution utilisée doit être voisin de la neutralité pour posséder son maximum d'efficacité, certains sels eux témoignent d'une action maxima pour des zones déterminées de pH. Signalons toutefois que du point de vue activité, ils le sont à 4° C. et agissent mieux au-dessous de 50° C.

Du point de vue compatibilité, ils le sont avec les acides, avec les bases diluées et avec un grand nombre de sels minéraux ; même d'après ADAM et SHUTE (2) la présence de ces sels minéraux dans les solutions diluées, permettrait aux propriétés tensio-actives de se manifester plus rapidement. Par

contre, RESUGGAN (111) a signalé un effet inhibiteur marqué sur certains sels d'ammonium quaternaires, des ions calcium, magnésium, cadmium, mais signalons surtout leur incompatibilité avec l'eau dure : utilisés avec une telle eau, les corps voient leur pouvoir bactéricide diminuer et ELLIKER a montré qu'il peut être nécessaire de quadrupler la concentration pour obtenir le même effet qu'en eau distillée.

Toxicité :

Cette question est essentielle en matière d'antiseptique : un bon antiseptique devant en effet « présenter un maximum de toxicité pour les microorganismes, et une toxicité minimum pour les tissus et organismes supérieurs ». Or, plusieurs cas sont toujours à envisager dans ce domaine, selon la voie d'introduction, la dose d'emploi, le temps d'application de ces composés et il faut distinguer : la toxicité aiguë, la toxicité chronique, le pouvoir irritant.

Les effets toxiques des sels d'ammonium quaternaires par voie interne ont été remarqués depuis longtemps, en raison de leurs « propriétés hémolysantes » et de leur perte d'activité en présence de protéines (sérum par exemple), ce qui fait qu'ils ne peuvent convenir que pour l'usage externe. Mais du point de vue « emploi en usage externe », l'application de ces corps a-t-elle pour conséquence : un pouvoir toxique ou irritant quelconque pour la peau et les muqueuses, ou des phénomènes d'intoxication généraux ?

La toxicité des agents cationiques surtout envisagée dans ce domaine a fait jusqu'ici l'objet d'assez rares communications. Toutefois des essais effectués sur la peau d'êtres humains et d'animaux mis en contact pendant un temps donné avec des solutions à diverses concentrations de sels d'ammonium quaternaires, et des observations cliniques il ressort d'une façon générale qu'aux concentrations utilisées ils ne sont pas toxiques pour les tissus et téguments, puisqu'à 1 0/00 les solutions ne donnent aucune irritation et qu'à 1 0/0 même, leur application ne provoque, et dans certains cas seulement, qu'une légère rougeur. Des expériences faites sur le biocidan appliqué par voie externe ont montré qu'il ne possédait aucune action locale et ne donnait aucun trouble ; même les téguments sensibles et les muqueuses ne sont pas irrités. Cependant, nous verrons que pour certaines applications un peu spéciales : affections vési-

cales et pulmonaires, ophtalmologie, etc., certains d'entre eux seuls sont tolérés. D'ores et déjà il apparaît qu'à concentration égale, la toxicité des sels d'ammonium quaternaires est considérablement plus faible que celle des antiseptiques employés jusqu'alors (permanganate de potassium, alcool, dérivés chlorés).

Action anti-bactérienne :

C'est à dessein que nous laissons de côté dans notre étude toute une partie des propriétés pharmacodynamiques de ces corps : action parasymphicomimétique, curarisante, analgésique, etc..., puisque seule ici nous intéresse leur action antiseptique et détersive.

C'est à leur constitution chimique que ces corps doivent leur activité bactériostatique et bactéricide comparable quelquefois à celle des plus puissants germicides chimiques connus et supérieure à celle des anciens antiseptiques : phénol par exemple. Mais que dire de leur mécanisme d'action ?

Il est spécifiquement biologique et de ce fait peut-être loin d'être complètement acquis. De nombreuses études ont été faites à ce sujet, et il semble que les sels d'ammonium quaternaires agiraient sur les germes, tout à la fois directement en intervenant dans le métabolisme microbien, mais après avoir exercé une action indirecte en modifiant les propriétés des milieux dans lesquels vivent ces germes et en agissant sur la membrane cellulaire.

On a pensé d'abord, la membrane constituant le premier point vulnérable de la cellule, qu'il y aurait par diminution de la tension superficielle, action sur cette membrane, infiltration, puis dénaturation et précipitation des protéines de la cellule, ce qui entraînerait la lyse.

Mais d'autres hypothèses ont été proposées pour tenter de mieux pénétrer ce pouvoir germicide des corps : car si l'on considère la membrane comme constituée par une alternance de couches d'eau et de doubles feuilletts lipidiques et protéiques, les molécules de l'agent actif, pourraient pénétrer dans l'édifice même des couches, et soit rompre les liaisons lipides-protéines et amener une dissociation, soit sans les rompre s'insinuer entre les cénapses, se substituer ou s'associer alors avec certains groupements lipides ou autres, et donner ainsi en modifiant forme et stabilité de nouvelles associations molé-

culaires présentant plus d'affinité pour l'eau, dispersant mieux et permettant ainsi plus facilement la lyse : du reste de telles substitutions ont été mise en évidence par MACHEBŒUF.

D'autre part, rappelons un fait intéressant, rapporté par VALKO (125). Le microorganisme qui a subi l'action d'un cation actif et qui a perdu le pouvoir de se reproduire peut être ramené à la vie par addition d'une dose équivalente d'anion actif pourvu toutefois que le contact avec le cation actif n'ait pas duré un temps supérieur à dix minutes. Le cation s'étant lié ioniquement à la substance de la bactérie, les auteurs ramènent d'un point de vue général, l'action antibactérienne du sel d'ammonium quaternaire, étant donné son pouvoir d'ionisation, à un échange de cations par la bactérie, et certains même comme DERVICHIAN (36) considérant qu'il ne s'agit pas d'un phénomène de surface, mais plutôt d'une pénétration, de la bactérie proposent de parler d'absorption plutôt que d'adsorption.

Obscure également est la connaissance du mécanisme de l'action anti-bactérienne que représente le stade d'effet bactériostatique. Bien que mal expliqué, on suppose que c'est une action chimique qui en serait à l'origine. MILLER, BAKER, HARRISON (98) pensent que le métabolisme cellulaire se trouvant neutralisé, après fixation du cation du sel d'ammonium quaternaire sur les anions ou les groupements acides de la membrane de la bactérie, la respiration et les fonctions de reproduction s'en trouvent très ralenties ; d'autres pensent que cette action se ferait par interférence du saponium avec un système nécessaire à la division cellulaire.

— Par contre l'action bactéricide a fait l'objet de nombreuses hypothèses. Pour certains il s'agit d'un phénomène au départ de « perméabilisation de la membrane » qui entraîne la mort par suite de diffusion d'éléments indispensables (co-enzymes, ions) ; en effet, il y aurait dislocation par suite d'absorption croissante du saponium, puis au terme ultime d'absorption, se produirait un véritable éclatement (SALTON, HORNE [115]) vu au microscope électronique. Pour d'autres, il y aurait lieu d'admettre un mécanisme d'action plus complexe, par suite d'une interférence avec un ou des métabolismes essentiels. Les phénomènes chimiques seraient les plus importants : action sur les phénomènes d'oxydo-réduction, les enzymes et en particulier sur les systèmes enzymatiques constitués par des cénapses riches en lipides, leur inhibition modifiant aussi le

métabolisme des bactéries. HOCKENHULL (66) constate que le système succino-aéro-déshydrogénase est fortement inhibé par un certain nombre de corps tensio-actifs. Tandis que BERTRAND et POLONOWSKY (15) expérimentant avec le zéphirol constatent qu'il supprime complètement l'activité de la cytochrome-oxydase. A la suite de ces modifications la cellule bactérienne incapable de se régénérer, s'autalyserait progressivement et disparaîtrait.

Quoiqu'il en soit le phénomène est complexe et il doit être étudié dans son ensemble. En effet, certains produits peuvent être uniquement bactériostatiques, c'est-à-dire ne jamais provoquer la mort du germe quelle que soit la concentration mise en jeu ; d'autres au contraire, uniquement bactéricides. Mais dans l'ensemble des produits, chacun serait susceptible à la fois des différentes modalités d'action, se traduisant par un effet bactériostatique ou bactéricide suivant les concentrations utilisées. A ce propos, il faut se demander si, comme pour les antibiotiques, une séparation trop rigoureuse entre ces deux effets n'est pas un peu arbitraire ; ne s'agirait-il pas d'une question de degré plutôt que de nature, ce qui expliquerait la variation continue qu'on observe suivant les souches et les espèces microbiennes.

On peut se demander également s'il n'existerait pas une troisième possibilité pour ces corps qui serait nettement différente des deux autres : la bactériolyse. Le germe ne serait plus non seulement arrêté dans sa pousse, ni même tué tout en gardant plus ou moins son squelette ; le produit agirait en le détruisant totalement, ce qui amènerait sa disparition et entraînerait un résultat un peu comparable à celui de la lyse du vibron cholérique dans le phénomène de PFEFFER.

II. — LES DERIVES DU GROUPE DES MERCURIELS ⁽¹⁾

1° Le borate de phényl-mercure : $C^6H^5HgBo^2$, OH^2 .

2° Le chloro-mercure-pseudobutylphénol + sulfate de lauryle.

3° L'acide éthyl-mercure-thiosalicylique.

N.B. — Nous désignerons dans le texte ces produits par leur nom déposé et nous tenons à remercier les laboratoires qui nous les ont gracieusement fournis :

(1) hydro-merfène (laboratoire Médial) ; (2) mercryl-laurylé (laboratoire Labaz) ; (3) merseptyl (laboratoire Quesneville) ; (4) flavogyre (laboratoire Roger Bellon).

4° L'anhydro-mercure 3-nitro 5-cresol.

5° Le chlorure de methoxy-éthylmercure.

Quand nous avons commencé ce travail, le produit n° 5 n'existait pas dans le commerce sous forme pharmaceutique : nous le désignerons par les lettres : C.M.E.M.

Tous ces corps tirent leurs propriétés germicides de la présence simultanée dans leur molécule du mercure, et de certains autres groupements doués eux aussi de propriétés antiseptiques : tel le phénol, le radical salicylique, etc... Mais en outre, puisque se trouvant quelquefois à concentration égale de mercure dans la molécule organique comparativement à d'autres antiseptiques du même groupe, et étant d'activité plus puissante, leur intérêt réside également dans la configuration nouvelle et originale de la molécule qui exalte ces propriétés, ou quelquefois dans l'addition d'un excipient adéquat.

Exemples :

— « Le Flavogyne » qui tire à peu près uniquement son activité antiseptique de sa forte teneur en mercure : 57 %.

— « Le Merseptyl » de même, a une forte teneur en mercure : 50 % environ. Mais s'ajoute ici, le rôle antiseptique du groupement salicylique. Quant au choix du radical : éthanolamine, son intérêt résiderait plutôt dans le fait qu'à l'état de sel, la molécule organique est beaucoup plus soluble dans l'eau, et que les solutions de sel d'éthanolamine sont plus stables que celles des sels de sodium.

— « Le Merfène » : Le mercure y est lié à un carbone du noyau benzénique : c'est cette position du métal qui confère à ce corps son activité bactéricide maximum.

D'autre part la molécule est « un sel », c'est-à-dire qu'en solution aqueuse, il y aura une forte dissociation électrolytique, avec libération d'un ion positif et d'un ion négatif. L'originalité du corps vient de ce que l'atome de mercure est dans le cation ; les bactéries étant chargées négativement, l'ion phénylmercure ayant une charge positive, en raison de leur charge de signe contraire, le phénomène de l'attraction mutuelle de ces corps expliquera leur forte activité bactéricide.

Présence du radical « acide borique ». Après les études de HATFIELD () sur seize dérivés mercuriels ayant permis de conclure que l'action favorable du point de vue antiseptique, du nitrate basique et du chlorure de phénylmercure, étaient nettement supérieur aux autres, ils choisissent pour l'usage clinique le borate de phénylmercure car :

— il amène une plus grande solubilité du produit, qui étend ainsi ses possibilités d'action ;

— et d'autre part, quoique cette remarque soit plutôt du domaine de la toxicité, disons ici qu'au cours de la dissociation en solution aqueuse, il se libère de l'acide à l'état naissant, qui étant un acide faible, a un pouvoir irritant d'autant plus limité.

— « Le Mercryl-Laurylé » : Dans un tel produit : solution aqueuse complexe, l'activité également est due non seulement à la présence d'un atome de mercure, mais aussi :

— à la présence du groupement pseudobutylphénol qui par lui-même a déjà une activité bactéricide plusieurs centaines de fois supérieure à celle du phénol ;

— à la présence d'un atome de chlore qui exalte encore ce pouvoir antiseptique.

Mais à côté de cette molécule chimique organo-mercuriel qu'est le chloromercurypseudobutylphénol, existant dans le produit à des doses infimes : 0,01 %, et qui a une action purement microtoxique, signalons le rôle important du corps tensio-actif anionique très puissant qu'est le sulfate de Lauryle : c'est un dérivé sulfoné d'alcool gras à longue chaîne de carbone : C¹² pouvant être représenté ainsi : R.SO³X dans lequel :

R constitue le groupement hydrophobe

So³ constitue le groupement hydrophile

X étant un cation (sodium le plus souvent).

Propriétés :

— Ces différents composés à l'état pur se présentent sous forme de poudres, les unes colorées :

Flavogyre : jaune.

Merseptyl : crème.

les autres blanches :

Merfène.

C.M.E.M.

— Ils sont inodores.

— Tous sont solubles dans l'eau, et, colorés ou non, ils donnent des solutions incolores pour la plupart ou très peu colorées, comme le flavogyre par exemple, mais qui ne provoquent que des tâches légères disparaissant très facilement.

— Dissous dans l'eau, certains de ces corps sont ionisés, le merfène par exemple : l'ion chargé positivement contenant la

molécule de mercure. Cette propriété joue un rôle dans le mécanisme d'action de ces produits. Pour un des dérivés mercuriels étudiés, la solution aqueuse complexe de mercryl-laurylé, il faut signaler les propriétés chimiques particulières de toutes les substances tensio-actives, que lui confère la molécule de sulfate de lauryle, en particulier à la suite des travaux de GODEAUX (56) son rôle comme abaaisseur de la tension superficielle, solubilisant et émulsionnant.

Toxicité :

Question particulièrement importante pour les dérivés mercuriels, puisqu'un des inconvénients majeurs des antiseptiques minéraux de ce groupe était leur manque d'inocuité, faisant de certains d'entre eux de redoutables poisons. Or ceci était dû à la forte ionisation du mercure. En effet en même temps que l'on synthétisait des corps nouveaux où le mercure était dissimulé à ses réactifs, c'est-à-dire n'était plus ionisé, et bien qu'aucune étude systématique de la toxicité et de la tolérance des organo-mercuriels couramment utilisés ne fût faite en esprit de comparaison, on constatait d'une façon générale : une perte de la plus grande partie de la toxicité par voie générale, une forte diminution du pouvoir de précipitation des protéines qui étant donné la grande facilité d'absorption de ces dérivés était la cause d'accidents mortels.

Par exemple, le merthiolate par voie interne s'est montré très peu toxique à la suite d'expériences sur les animaux : le lapin supportait jusqu'à 25 mmg/kg, le rat 15 mmg/kg, la souris 100 mmg/kg, tandis que par contre, le merfène provoquerait en injection hypodermique chez le chat, une intoxication mortelle à partir de 29 mmg/kg.

D'autres travaux intéressants, effectués pour évaluer la toxicité et la tolérance de trois bactéricides comparés, ont conduit aux résultats suivants, par rapport au sublimé :

Sublimé : 1.

Mercurochrome : 2.

Merfène : 22,6.

— Il en est de même de leur toxicité locale : elle est très réduite.

Mais si dans l'ensemble leur bonne tolérance permet de les employer en thérapeutique externe, à la suite de leurs applications cliniques on a reproché à certains d'entre eux cepen-

dant une inocuité non absolue : par exemple avec les dérivés du phényl-mercure, une très légère irritation en applications locales pour les plaies et les muqueuses ; ce fut surtout le cas pour le nitrate de phényl-mercure ; or l'irritation ne provenant pas de la présence du mercure, mais étant due à la faible partie d'acide nitrique libérée lors de l'hydrolyse, on lui a substitué le radical borique, beaucoup mieux toléré.

Quoiqu'il en soit, il est bon avant de les appliquer, de faire attention à leurs différentes conditions d'emploi, la tolérance pour un même antiseptique n'étant pas semblable suivant les cas, ce qui avait déjà été montré à la suite de travaux sur le merfène, recommandant par exemple l'emploi d'une solution de merfène à 1/500^e pour le traitement des plaies superficielles, alors que pour l'application sur les muqueuses, l'irrigation continue des plaies infectées, il était proposé une solution à 1/24.000^e. Il en est de même pour le merthiolate, qui, en applications sur les plaies, est proposé à la dilution de 1/1.000^e alors qu'en irrigation uréthrale, une concentration supérieure à 1/5.000 ne peut pas être utilisée.

Action anti-bactérienne :

Des études faites par BIRKHANG (20) et autres auteurs, ressort le pouvoir éminemment plus bactéricide de ces corps, parallèlement au chlorure mercurique et au mercurochrome. Mais comment s'effectue cette action ?

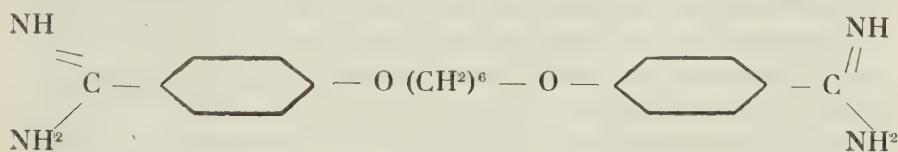
Il semble qu'il s'agisse, pour ce groupe de corps, d'une action essentiellement chimique sur les protéines, mais non pas d'une réaction de précipitation sur les constituants protéiniques de la bactérie en général. Ces corps agiraient de façon spécifique par une action élective sur certaines protéines seulement de la bactérie. L'orientation des recherches a pour point de départ les travaux de FILDES (49) qui admet que ces produits auraient une activité bactéricide parallèle à celle des dérivés arsenicaux, ceux-ci agissant par combinaison avec les radicaux SH des cellules bactériennes. C'est le mercure de la molécule d'antiseptique qui se fixerait sur les protides possédant une fonction thiol. Du reste, certaines confirmations ont été apportées à cette théorie : il a été possible d'apprécier colorimétriquement les quantités de mercure, provenant du borate de phényl-mercure, masquées par différents protides, et en outre de constater que le mercure se fixerait sur la cystéine, le glutathion, toutes molécules possédant une fonction « thiol ». Un autre argument à

l'appui, serait celui de l'efficacité évidente du B.A.L. dans les intoxications mercurielles.

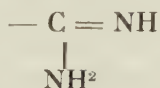
Or étant donné le rôle important des radicaux SH dans le système respiratoire des cellules en général ; au cours de leur multiplication, on peut penser que ces composés exerceraient leur action en provoquant une altération profonde de ce système et en conséquence un arrêt plus ou moins profond de la multiplication des bactéries. En effet, BENIGNO et SANTI (11) ont montré que la présence de cystéine dans le milieu, inhiberait l'action bactéricide de ces corps, probablement en empêchant la fixation du mercure sur les cellules bactériennes.

III. — ANTISEPTIQUES DIVERS

1° Le diisethionate de diamidino 4-4' diphenoxy-1-6 hexane :



Le corps de base en est l'hexamidine : c'est une diamidine. Nous avons étudié l'hexomédine comme type d'amidine antiseptique, dont le radical fonctionnel est :



Ce sont des bases renfermant simultanément dans leur molécule les groupes amines (NH^2) et imines (NH) fixés sur le même atome de carbone.

La formule générale d'une di-amidine est donc : Am-B-X-B dans laquelle Am représente un radical amidine, B un noyau benzénique, X une chaîne linéaire, généralement un groupe $-\text{O} (\text{CH}_2)_n - \text{O}$, dans le cas de l'hexomédine n étant égal à 6.

Propriétés :

C'est une poudre blanche utilisée sous forme d'iséthionate, car les solutions ainsi obtenues sont incolores et ne tachent pas la peau. Toutefois l'hexomédine en solution peut être colo-

N.B. — Nous désignerons dans le texte ce produit par son nom déposé : hexomédine, et nous tenons à remercier le laboratoire Théaplix qui nous l'a aimablement procuré.

rée par du vert brillant en pastilles contenu dans le conditionnement, ceci dans un but pratique.

— Du point de vue stabilité, la solution dans l'eau distillée doit être utilisée immédiatement, car elle est susceptible de s'altérer au bout de quelques jours. C'est pourquoi, lorsque les conditions d'emploi le permettent, le produit sera utilisé en solution hydro-alcoolique de stabilité très rigoureuse.

— Signalons aussi que les zones de pH des solutions ont une influence considérable sur l'efficacité du produit.

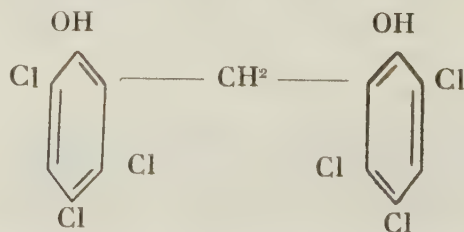
— Des auteurs ont étudié la constitution chimique de certains dérivés à action antiseptique de ce groupe, et ont montré que l'introduction d'un halogène dans un des noyaux benzéniques ou dans les deux augmente le pouvoir bactéricide.

Du point de vue toxicité, l'héxomédine serait mieux tolérée par les tissus que les dérivés de l'acridine.

Son activité resterait très intéressante même en présence de sérum ou de sang, mais disons cependant, ce que nos études expérimentales ont confirmé, que les doses bactéricides sont très éloignées des doses bactériostatiques et que l'action du produit sur les germes est en général lente.

Quant au mécanisme d'action, il est mal connu. Il en serait peut-être de l'héxomédine comme de la propamidine qui d'après BERNHEIM (10) exerçait un pouvoir inhibiteur sur le catabolisme de certains bacilles gram —, tandis que de leur côté GORDON et SOWDEN (59) constatent que la respiration de certains gram — comme le colibacille est fortement inhibée par les quatre diamidines qu'ils étudient. Donc il ne s'agit que d'hypothèses invoquant soit l'action inhibitrice sur le catabolisme des germes, soit l'inhibition plus ou moins importante de leur respiration.

2° Le 2-2' dihydroxy 3-5-6- 3'-5'-6' hexachlorodiphénylméthane de formule structurale :



N.B. — Nous désignerons dans le texte ce produit par son nom déposé : exofène, et nous remercions le laboratoire Midy qui nous l'a aimablement procuré.

Il est encore appelé hexachlorophène, ou communément G11 ou composé G11.

C'est un nouveau phénol synthétique, préparé par condensation de deux molécules de 2-4-5 trichlorophénol avec une molécule de formaldéhyde en présence d'acide sulfurique concentré.

Propriétés :

C'est une poudre cristalline, blanche, qui donne des solutions incolores. Elle est à peu près insoluble dans l'eau à froid, un peu plus à chaud, par contre très soluble dans l'alcool, le propylène glycol, les alcalis, la plupart des dissolvants usuels organiques, les huiles et les corps gras. Ce sont ces différentes conditions de solubilité qui règlent la présentation de l'exofène, en solution soit dans un mélange hydro-alcoolique, soit dans un mélange propylène-glycol et alcool à 40°.

La toxicité de ce corps est faible. Signalons cependant que, si non seulement il ne peut pas être employé en usage interne, comme la plupart des autres antiseptiques de contact étudiés, même du point de vue thérapeutique en usage externe, son emploi est nettement limité, puisqu'il est réservé à un usage strictement dermatologique. Or l'étude de la tolérance cutanée vis-à-vis de ce produit a été largement réalisée: TRAUB et ses collaborateurs (123) l'étudient avec la méthode systématique des tests épicutanés de tolérance de la peau, chez des sujets ayant utilisé pendant un an un savon contenant 2 % d'exofène et dont tous les tests sont restés négatifs. De même, PILLSBURY étudie la tolérance de l'exofène sur 412 malades et n'observe que deux cas d'irritation discrète avec test épicutané négatif.

D'autre part, une large expérimentation clinique conduite dans différents hôpitaux, a permis de montrer d'une façon générale la parfaite innocuité de ce produit qui, même appliqué chez des sujets polysensibilisés et déjà intolérants à de nombreux antiseptiques cutanés, ne semble pas provoquer d'eczématisation.

De même que c'est l'originalité de sa structure chimique qui semble permettre de ne pas redouter de sensibilisation croisée, c'est à cette même originalité de structure que doit revenir le puissant pouvoir bactéricide de ce corps ; du reste KLARMANN, SHTERNOV (76) montraient déjà que le pouvoir bactéricide des dérivés du phénol était augmenté par substitution

d'halogènes dans le noyau et surtout par l'introduction de groupes aliphatiques ou aromatiques dans la molécule.

IV. — ANTIBIOTIQUES

La Bacitracine

— Découverte par Miss JOHNSON en juin 1943 à l'Université de Columbia (U.S.A.), cet antibiotique est d'origine bactérienne ; le bacille ayant été isolé d'une fracture de jambe ouverte, il fut appelé *bacillus subtilis* Tracy du nom de la patiente, puis plus tard classé dans le groupe *bacillus licheniformis*.

La Néomycine et la Framycétine

— Ces deux corps, par contre, sont d'origine fongique. Le premier fut découvert en 1949 par WAKSMANN et LECHEVALLIER (130) ; il est produit par un actinomyces, voisin de streptomyces fradiœ.

Le deuxième, d'origine récente également, est extrait de streptomyces decaris.

La constitution chimique précise de ces produits est encore inconnue ou irrégulièrement connue :

La bacitracine, par la méthode des contre-courants de GRAIG, se révélerait être un composé basique de nature polypeptidique ; il s'agirait de plusieurs polypeptides voisins, ayant été appelés bacitracine A.B.C., le premier des trois représentant le principal constituant. L'analyse élémentaire de ce polypeptide a révélé la présence de carbone, hydrogène, azote, soufre, 90 % de l'azote total étant sous forme d'acides aminés. La bacitracine ne contient ni phosphore ni halogène.

— Quant à la néomycine, plusieurs néomycines B et C correspondant chacune à une entité chimique bien définie, ont été isolées ; la néomycine A isolée primitivement n'est qu'un produit de dégradation des néomycines B et C.

La néomycine B a pour formule brute $C_{29}H_{58}N_8O_{16}$; elle est constituée de deux fragments de même nature unis par une liaison glucosidique à un groupement pentose.

— La framycétine : son analyse chimique sur un produit purifié a montré les composants élémentaires suivants : carbone, hydrogène, azote, soufre.

N.B. — Nous tenons à remercier les laboratoires qui nous ont aimablement procuré ces trois antibiotiques :

(1) bacitracine (laboratoire Diamant) ; (2) néomycine (laboratoire Diamant) ; (3) framycétine (laboratoire Roussel).

Ce sont les sulfates de néomycine et de framycétine qui constituent le produit thérapeutique. Le sulfate de framycétine est appelé dans le commerce : soframycine.

Propriétés :

Ils se présentent sous forme de poudres blanches, très solubles dans l'eau en particulier, la glycérine et l'alcool. Sous forme de poudre, ces antibiotiques sont stables un an environ si la température ne dépasse guère 35°. Par contre en solutions aqueuses, tant pour la bacitracine que pour la néomycine, leur stabilité à la température ordinaire ne dure guère plus de 3-4 jours au maximum, à condition toutefois que le pH des solutions soit compris entre 5 et 6.5 pour la bacitracine. En effet cet antibiotique à pH acide ou très alcalin, perd après 72 heures 70 % de son activité. La néomycine par contre ne voit pas son activité diminuer *in vitro* aux pH alcalins.

Les premiers essais thérapeutiques réalisés avec ces antibiotiques par voie générale, limitèrent très rapidement leur emploi en raison de la survenue de signes toxiques. En effet, leur toxicité quand on les injecte, a rapidement exclu de leur champ d'utilisation, tout traitement général, ou tout au moins semble devoir laisser à la voie parentérale un usage exceptionnel. Cette toxicité se manifeste par des signes de souffrance rénale, atteinte des tubes contournés du rein, avec albuminurie, cylindrurie, quelquefois même augmentation de l'urée sanguine, et pour la néomycine surtout par des signes nerveux.

Par contre, utilisés déjà très largement par voie locale, ces antibiotiques se sont révélés de toxicité pratiquement nulle par voie cutanée, leur absorption étant extrêmement faible par la peau et les muqueuses. Disons au passage que cette faible absorption a un autre avantage, celui de maintenir une concentration importante d'antibiotique au niveau du foyer infecté.

Quant aux accidents de sensibilisation locale, qu'il s'agisse de réactions allergiques ou d'accidents anaphylactiques, ils sont extrêmement faibles, et beaucoup plus rares qu'avec les autres antibiotiques, 1 à 5 % suivant les statistiques, contre 6 % pour la pénicilline, 5 % pour les sulfamides, notion qui confirme leur usage en thérapeutique externe.

— Mais si ces antibiotiques sont rapidement absorbés par voie intra-musculaire, administrés par voie orale, il n'y a pas

d'absorption par la muqueuse digestive et intestinale. FRANCILLON, GENEST, PELLERAT (50) rapportent qu'après avoir employé la néomycine dans 17 observations avec succès, ils ne virent jamais de diarrhées cholériformes, ni de modification du temps de coagulation ou du taux de prothrombine. Du reste, dans des essais expérimentaux, aucune toxicité n'a été rapportée à la suite d'administration par cette voie : tandis que la dose toxique aiguë par voie intra-veineuse donne comme dose léthale 50 % (D.L. 50) pour une souris de 20 grammes, un chiffre variant autour de 500 U, par voie orale, la D.L. 50 est de 500.000 U/kg pour la souris et même aucun signe toxique n'apparaît chez la souris recevant 62.000 U/kg par jour pendant 30 jours.

— Le mécanisme de l'action antibactérienne de ces corps semble loin d'être complètement élucidé. Toutefois ils agiraient de façon un peu différente de celle envisagée jusqu'à présent pour les autres antibiotiques tel la pénicilline, la streptomycine, etc..., tout au moins en ce qui concerne la bacitracine (106) et même la néomycine. Ce seraient « des agents de surface active » et tandis que pénicilline, streptomycine, etc., sont avant tout des antagonistes biochimiques intervenant sur un ou plusieurs chaînons du métabolisme bactérien, ces antibiotiques, eux, agiraient probablement en premier lieu, par une action physique sur la membrane de la bactérie : ils auraient un effet dispersant sur les complexes cellulaires, provoqueraient une rupture de l'intégrité structurale, les déshydrogénases cesseraient de fonctionner et les groupements A.T.P. et PO_4^{4-} seraient libérés dans le milieu. Contrairement aux autres antibiotiques ils agiraient aussi bien sur les bactéries mortes que sur celles ayant un métabolisme intact et en voie de multiplication. Mais il semble néanmoins que secondairement, ces antibiotiques de contact agiraient alors en modifiant la structure chimique des protéines, lipides et autres constituants essentiels du protoplasme bactérien, et les rendraient incapables de participer normalement à la vie de la cellule. Ils bloqueraient donc aussi à leur tour des systèmes enzymatiques différents de ceux des autres antibiotiques ce qui pourrait expliquer leur synergie quand ils sont utilisés en même temps.

Toutefois ces produits semblent bloquer les chaînes du métabolisme de façon beaucoup moins élective que la pénicilline, la streptomycine, etc... Ceci a une double conséquence : moins sélectifs, ils auront un spectre d'activité plus étendu qu'eux,

par contre leur toxicité sera supérieure et limitera leur emploi à un usage externe ; mais ceci les rapproche des antiseptiques modernes que nous étudions en même temps : d'usage strictement externe, ils ont comme eux un spectre d'activité étendu mais spécifique qui les éloigne des antiseptiques anciens, « poisons protoplasmiques » agissant en bloc, brutalement et avec une toxicité bien supérieure.

CHAPITRE III

ETUDE DU POUVOIR BACTERIOSTATIQUE ET BACTERICIDE EN DILUTIONS SUCCESSIVES

Différentes techniques ont été proposées jusque-là pour la mesure du pouvoir antiseptique, une des méthodes d'évaluation les plus connues consistant dans la recherche du coefficient phénol.

Nous avons orienté de préférence notre étude vers l'utilisation d'un test antiseptique absolu. Or nous n'avons pas employé la méthode dite « méthode des disques en papier » qui consiste à imprégner de produit à étudier ces disques et à les déposer sur des boîtes de Pétri contenant des géloses ensemencées en nappe avec le germe à titrer, car ce procédé, efficace pour les antiseptiques, s'est révélé inutilisable dans les expériences que nous avons entreprises, sur les ammonium quaternaires en particulier. Cette méthode nécessitait en effet des concentrations beaucoup trop considérables de produits pour avoir une aire d'inhibition très peu marquée.

Nous avons donc réalisé d'abord une série d'expériences en employant la méthode déjà connue « des dilutions successives » en tubes, avec comme critère d'observation la lecture du 1^{er} tube dans lequel est apparue la pousse du germe à tester. Mais les résultats renseignaient uniquement sur la valeur bactériostatique de ces produits et non sur leur pouvoir bactéricide ; ceci d'une part ne correspondait pas au but de nos recherches, et, d'autre part, ne donnant pas de précision sur les doses bactéricides des produits utilisés, laissait dans l'ombre un des aspects de la question le plus directement intéressant à connaître du point de vue thérapeutique.

C'est alors que nous avons mis au point une étude du pouvoir bactériostatique et bactéricide par une méthode particulière qui nous permet avec une seule et même galerie de tubes au départ, de déterminer simultanément à partir de quelle concentration minima le produit exerce son action bactériostatique et à quelle autre il sera bactéricide.

Protocole expérimental

1° Dilution de l'antiseptique :

L'antiseptique étudié est dissout dans un solvant approprié. On prépare une galerie de dix tubes, plus un tube qui servira de témoin.

On répartit 2 cm³ d'eau peptonée glucosée dans chaque tube, on ajoute dans le tube n° 1 l'antiseptique à la dilution voulue et, par la méthode des passages, on réalise des dilutions croissantes du produit.

On ne fait pas de dilution dans le témoin qui ne reçoit que de l'eau peptonée glucosée.

2° Répartition de la culture microbienne :

Par ensemencement dans chaque tube d'une goutte de culture préparée de la façon suivante :

— un flacon d'eau peptonée glucosée est ensemencé avec V gouttes d'une culture de 24 heures du germe en bouillon ordinaire.

3° Lecture :

Les tubes sont examinés après une incubation de 24 heures à l'étuve à 37°.

Conditions concernant l'antiseptique

Nous avons employé les produits en solution aqueuse dans de l'eau distillée.

Nous avons ainsi préparé des galeries contenant toutes les dilutions nécessaires à partir de l'unité choisie (1 g. par litre) jusqu'à obtenir une dilution suffisante pour observer la pousse du germe.

Conditions concernant les cultures microbiennes

Nos expériences ont porté sur huit espèces microbiennes : les germes ont été choisis soit parmi des souches standard, soit, beaucoup plus souvent, parmi des souches isolées de produits

pathologiques dont nous connaissons l'origine. Extrêmement différents, tant au point de vue morphologique qu'au point de vue de leur vitalité, ces germes nous donneront une idée plus juste et plus complète du pouvoir anti-microbien comparé des corps étudiés.

En voici la liste :

Staphylocoques :

5 staphylocoques blancs

1 souche test : St Londres ;

4 souches isolées au laboratoire.

10 staphylocoques dorés

2 souches tests : St. d'Oxford ;

St. CS1.

8 souches isolées au laboratoire.

Streptocoques hémolytiques :

hémolitique :

5 souches isolées au laboratoire.

Entérocoques :

5 souches isolées au laboratoire.

Bacilles de Lœffler :

5 souches isolées au laboratoire.

Bacillus :

5 souches isolées au laboratoire.

Bacilles d'Eberth et S. Para B :

10 souches, 5 pour chaque espèce.

Signalons en particulier l'étude d'une souche de Para B isolée d'un pus d'oreille.

Bacilles pyocyaniques :

10 souches isolées au laboratoire.

Proteus :

5 souches isolées au laboratoire.

Le choix des souches microbiennes a une importance non négligeable. Les souches employées étaient repiquées périodiquement. Il faut utiliser en effet des souches homogènes dites S. On doit rejeter les souches R. qui ont une tendance à l'auto-agglutination spontanée et dont la pousse est plus difficile à observer.

Remarques :

Dans certains cas, quelques difficultés se sont présentées, qui nous ont obligé à apporter des modifications à la technique standard :

1° D'une façon générale l'ensemencement se fait avec une culture très diluée, pour avoir au départ une opacité très faible afin de ne pas gêner la lecture. Mais dans nos expériences sur les germes du type streptocoque ou corynebactérie, fragiles et poussant peu abondamment, nous avons dû, pour avoir des résultats concordants, faire des ensemencements plus riches de 2, 4 et même 6 gouttes par tube. La quantité nécessaire a été appréciée par tâtonnement dans des expériences préliminaires.

2° D'autre part, dans les expériences portant sur les germes du genre « bacillus » nous avons utilisé des cultures datant, non pas de 24 h., mais d'un mois, afin que les germes soient sous leur forme sporulée.

Lecture des résultats

1° Pouvoir bactériostatique :

La limite est exprimée par la concentration du dernier tube de la gamme qui reste limpide.

La mise en évidence de la pousse se fait :

— soit par évaluation à l'œil du trouble existant dans le tube ;

— soit par le pouvoir fermentaire, sur le glucose à l'aide de teinture de tournesol (cette méthode n'est pas utilisable dans tous les cas, certaines souches ne fermentant pas le glucose) ;

— soit par appréciation, si on a affaire à un germe mobile, de cette mobilité entre lame et lamelle (cas du pyocyanique par exemple).

2° Pouvoir bactéricide :

La recherche se fait dans un deuxième temps.

Pour cela, le dernier tube limpide, ainsi que les trois qui le précèdent et correspondent à des concentrations supérieures d'antiseptiques sont réensemencés sur des tubes de gélose ordinaire, ou sur gélose sang pour les germes à exigences culturelles plus grandes comme les streptocoques ou les corynebactéries.

On porte à l'étuve 24 heures à 37°.

On fait la lecture des survivants : le dernier des tubes qui ne cultive pas correspond à la concentration nécessaire pour tuer le germe étudié et exprime « la limite du pouvoir bactéricide du produit ».

Remarques :

Si on ne retrouve aucun survivant dans aucun des 4 tubes réensemencés, c'est que le pouvoir bactéricide correspond au pouvoir bactériostatique.

Par contre, il nous est arrivé quelquefois de retrouver des survivants jusque dans le 4^e tube réensemencé (cas de la bacitracine et des entérocoques par exemple). Nous avons alors recommencé l'expérience en réensemencant cette fois jusqu'au 5^e, 6^e et même 7^e tube pour arriver à obtenir le pouvoir bactéricide.

A la lecture des tableaux, il apparaîtra que suivant les cas les doses d'action bactériostatique et bactéricide seront plus ou moins éloignées ou approchées. Mais parfois nous constatons dans le même tube une bactériostase et une bactéricidie simultanées. Or nous tenons à préciser que dans la technique employée les dilutions successives vont de 1/2 en 1/2, ce qui est peut-être la cause de ce résultat apparemment paradoxal : nous risquons en effet de ne pas avoir saisi la dilution intermédiaire à laquelle correspondait un arrêt d'action bactériostatique et un début d'action bactéricide.

RESULTATS EXPERIMENTAUX

Les résultats sont donnés dans les différents tableaux qui suivent. Nous le faisons en groupant les corps étudiés d'après le cadre chimique dans lequel on peut les réunir, du moins dans la mesure où ce rapprochement est possible.

Nous établirons ainsi pour chaque catégorie de germes un tableau général que nous ferons suivre d'un autre tableau, plus schématique groupant les 4 ou 5 antiseptiques qui présentent l'activité bactéricide la meilleure.

Afin de rendre la lecture plus rapidement évocatrice nous avons exprimé en microgrammes les concentrations des produits sauf pour la bacitracine : ce corps en effet n'étant pas très stable, on risquait, d'un échantillon à un autre, d'avoir un titre légèrement différent. Les chiffres que nous rapportons expriment donc des « unités ».

Les chiffres indiqués dans chaque tableau donnent les valeurs limites minima et maxima des concentrations auxquelles les antiseptiques de contact et les antibiotiques d'usage externe ont exercé leur pouvoir bactériostatique et bactéricide..

POUVOIR ANTISEPTIQUE VIS-A-VIS DES STAPHYLOCOQUES

Staphylocoques Dorés

Staphylocoques Blancs

Sels d'ammonium quaternaires :

	Bactériostase	Bactéricidie	Bactériostase	Bactéricidie
Désogène	1,90 à 3,9	1,9 à 3,9	0,49 à 3,9	1,9 à 7,8
B.T.C.	1,90 à 7,8	3,9 à 7,8	0,97 à 1,9	1,9 à 7,8
Straminol	1,9 à 3,9	1,9 à 7,8	1,9 à 3,9	3,9 à 7,8
Biocidan	1,9 à 3,9	3,9 à 3,9	0,97 à 3,9	1,9 à 15,6
Cétavlon	0,24 à 1,9	0,24 à 3,9	0,12 à 0,97	1,9 à 7,8

Dérivés mercuriels :

Merfène	0,007 à 0,24	0,24 à 0,49	0,034 à 0,49	0,24 à 0,49
Mercryl	0,49 à 0,97	0,97 à 1,9	0,24 à 1,9	0,97 à 3,9
Merseptyl	0,12 à 0,24	0,24 à 0,49	0,12 à 0,49	0,24 à 0,97
Flavogyre	0,24 à 0,97	1,9 à 3,9	0,49 à 3,9	0,97 à 7,8
C.M.E.M.	0,49 à 1,9	0,97 à 1,9	0,37 à 1,9	1,9 à 1,9

Antibiotiques :

Néomycine	0,49 à 1,9	0,97 à 7,8	1,92 à 31,2	3,9 à 62,5
Soframyci.	0,24 à 1,9	0,49 à 15,6	1,9 à 15,6	7,8 à 31,2
Bacitracine	0,8 à 1,56	3,12 à 6,25	0,84 à 25	6,25 à 12,5

Antiseptiques divers :

Exofène	0,007 à 0,24	0,015 à 0,49	0,015 à 0,49	0,007 à 0,49
Hexomédine	7,8 à 15,6	31,2 à 62,5	3,9 à 15,6	15,6 à 31,2

N.B. — Les chiffres traduisent en microgrammes les concentrations utilisées, sauf pour la bacitracine où ils représentent des unités.

La lecture du tableau sera interprétée de la façon suivante : prenons l'exemple du désogène. Son action bactéricide sur les staphylocoques étudiés s'est exercée à des doses s'échelonnant entre les valeurs limites minima et maxima suivantes : 0,49 et 0,39. Autrement dit, aucun staphylocoque n'a été sensible à une dose bactériostatique inférieure à 0,49 microgrammes, mais tous ont été sensibles à des doses inférieures à 3 micro 9.

Conclusion

D'après les chiffres précédents, nous indiquerons en un tableau résumé les produits qui auront présenté le meilleur effet bactéricide et bactériostatique.

Staphylocoques Dorés

Staphylocoques Blancs

	P. Bactériost.		P. Bactéricide		P. Bactériost.		P. Bactéricide
Merfène	0,007 à 0,24		0,24 à 0,49		0,03 à 0,49		0,24 à 0,49
Merseptyl	0,12 à 0,24		0,24 à 0,49		0,12 à 0,49		0,24 à 0,37
C.M.E.M.	0,49 à 1,9		0,97 à 1,9		0,97 à 1,9		1,9 à 1,9
Exofène	0,007 à 0,24		0,015 à 0,49		0,015 à 0,49		0,007 à 0,49

La lecture globale des résultats montre aussi bien pour les staphylocoques blancs que pour les staphylocoques dorés :

1° Que l'action de l'ensemble des antiseptiques est efficace avec, cependant, sur la totalité, une nette supériorité de deux des corps étudiés : l'exofène et un dérivé mercuriel, le merfène.

2° Que d'une façon générale les dérivés mercuriels semblent être plus actifs que les ammoniums quaternaires. Parmi ces derniers signalons cependant, le cétavlon qui semble exercer surtout sur les staphylocoques dorés son action aux doses les plus faibles.

Certains corps, même, ne se montrent actifs qu'à des doses relativement élevées, tel l'hexomédine, la néomycine, la soframycine, surtout en ce qui concerne leur pouvoir bactéricide.

POUVOIR ANTISEPTIQUE VIS-A-VIS DES GERMES DU GROUPE STREPTOCOQUE-ENTEROCOQUE

<i>Entérocoques</i>		<i>Streptocoques</i>	
P. bactériostatique		P. bactéricide	P. bactériost. P. bactéricide

Sels d'ammonium quaternaires :

Désogène	0,49 à 1,9	0,97 à 1,9	7,8 à 7,8	7,8 à 15,6
B.T.C.	0,97 à 1,9	0,97 à 1,9	1,9 à 3,9	3,9 à 3,9
Straminol	3,9 à 3,9	3,9 à 7,8	7,8 à 7,8	7,8 à 15,6
Biocidan	1,9 à 3,9	1,9 à 3,9	3,9 à 7,8	7,8 à 15,6
Cétavlon	0,97 à 1,9	0,97 à 1,9	3,9 à 3,9	7,8 à 15,6

Dérivés mercuriels :

Merfène	0,007 à 0,007	0,06 à 0,06	0,06 à 0,12	0,97 à 1,9
Mercryl	0,06 à 0,06	0,12 à 0,24	0,97 à 1,9	1,9 à 3,9
Merseptyl	0,06 à 0,015	0,015 à 0,49	0,06 à 0,12	0,49 à 0,97
Flavogyre	0,06 à 0,24	0,24 à 1,9	0,49 à 0,97	1,9 à 3,9
C.M.E.M.	0,12 à 0,49	0,24 à 0,97	0,97 à 1,9	7,8 à 31,2

Antibiotiques :

Néomycine	1,9 à 7,8	3,9 à 31,2	15,6 à 62,5	15,6 à 15,5
Soframyci.	1,9 à 3,9	3,9 à 15,6	62,5 à 500	500 à 1.000
Bacitracine	0,025 u à 0,1 u	0,025 à 0,1	0,4 à 0,8	25,6 à 51,2

Antiseptiques divers :

Exofène	0,007 à 0,03	0,007 à 0,03	0,007 à 0,015	0,06 à 0,12
Hexomédi.	3,9 à 3,9	7,8 à 31,2	7,8 à 15,6	62,5 à 15,5

Conclusions

Entérocoque

	P. bactériost.	P. bactéricide
Merfène	0,06 à 0,12	0,97 à 1,9
Merseptyl	0,06 à 0,12	0,49 à 0,97
Mercryl	0,97 à 1,9	1,9 à 3,9
Exofène	0,007 à 0,015	0,06 à 0,12
B.T.C.	1,9 à 3,9	3,9 à 3,9

Streptocoque

	P. bactériost.	P. bactéricide
Merfène	0,007 à 0,007	0,06 à 0,06
Mercryl	0,06 à 0,06	0,12 à 0,24
Merseptyl	0,06 à 0,015	0,015 à 0,49
Bacitracine	0,025 à 0,1	0,025 à 0,1
Exofène	0,007 à 0,03	0,007 à 0,03

De l'analyse de ce tableau il ressort que :

L'ensemble des antiseptiques a une action bactériostatique et bactéricide vis à vis des streptocoques supérieure à celle constatée pour les entérocoques.

Sur les deux catégories de germes :

1° l'exofène révèle un très fort pouvoir d'inhibition. L'hexomédine par contre a un pouvoir bactéricide beaucoup plus marqué pour les streptocoques ;

2° dans l'ensemble également les dérivés mercuriels agissent à des doses inférieures aux ammoniums quaternaires.

Parmi les dérivés mercuriels trois corps se montrent les plus actifs :

le merfène, le merseptyl, le mercryl laurylé, avec une priorité du merfène vis-à-vis du streptocoque ,et du merseptyl vis-à-vis de l'entérocoque.

De même, en ce qui concerne les ammoniums quaternaires, c'est au desogène et cétaulon que les streptocoques sont les plus sensibles, tandis que pour les entérocoques leur maximum de sensibilité s'exerce vis-à-vis du BTC.

Quant aux antibiotiques, néomycine et soframycine, actifs sur le streptocoque, ils se montrent en comparaison, pratiquement inopérants vis-à-vis des entérocoques.

Pour la bacitracine au contraire, très inhibitrice pour le streptocoque, signalons vis-à-vis des entérocoques son pouvoir bactéricide très faible par rapport à son pouvoir bactériostatique cependant très élevé : constatation très importante en ce qui concerne son emploi en clinique.

POUVOIR ANTISEPTIQUE VIS-A-VIS DES GERMES DU GENRE BACILLUS

I. — *Sels d'ammonium quaternaires :*

	P. bactériost.	P. bactéricide
Désogène	1,9 à 3,9	1,9 à 15,6
B.T.C.	0,015 à 0,24	0,24 à 1,9
Straminol	7,8 à 7,8	7,8 à 155
Biocidan	3,9 à 15,6	7,8 à 250
Cétavlon	1,9 à 3,9	3,9 à 31,2

II. — *Dérivés mercuriels :*

Merfène	0,015 à 0,006	0,12 à 0,49
Mercryl	0,24 à 0,49	0,97
Merseptyl	0,12 à 0,49	0,97 à 3,9
Flavogyre	0,49 à 0,97	1,9 à 15,6
C.M.E.M.	1,9 à 7,8	15,6 à 155

III. — *Antibiotiques :*

Néomycine	0,12 à 0,49	1,9 à 7,8
Soframycine	0,12 à 0,97	1,9 à 15,6
Bacitracine	3,12 à 50	12,5 à 250

IV. — *Antiseptiques divers :*

Exofène	0,015 à 0,49	0,24 à 1,9
Hexomédine	1,9 à 15,6	31,2 à 31,2

Conclusion

Tableau résumé :

	P. bactériost.	P. bactéricide
B.T.C.	0,015 à 0,24	0,24 à 1,9
Merfène	0,015 à 0,006	0,12 à 0,49
Merseptyl	0,12 à 0,49	0,97 à 3,9
Exofène	0,015 à 0,49	0,24 à 1,9

Des chiffres ci-dessus, il ressort :

Que ces produits ont, dans l'ensemble, une action bactériostatique importante. Par contre, nous signalerons pour certains leur action bactéricide pratiquement nulle car nécessitant des concentrations trop importantes. Citons en particulier le straminol, le biocidan, le C.M.E.M., la bacitracine.

Dans l'ensemble c'est l'exofène qui se révèle agir aux doses les plus faibles. Viennent ensuite les dérivés mercuriels avec une nette supériorité du merfène, tandis que le C.M.E.M. se montre pratiquement inopérant.

Parmi les ammoniums quaternaires nous signalerons le BTC intéressant par son action bactéricide qui le mettrait au même rang que l'exofène, tandis qu'au straminol et au biocidan les germes n'ont qu'une sensibilité très limitée.

Dans le groupe des antibiotiques il faut noter également de grosses variations de doses pour atteindre l'action bactéricide par rapport à celles nécessaires pour atteindre l'action bactériostatique. C'est toutefois la néomycine qui se montre la plus active.

POUVOIR ANTISEPTIQUE VIS-A-VIS DES GERMES DU GENRE CORYNEBACTERIUM

Corynebactérium

Bacille de Loeffler.

I. — *Sels d'ammonium quaternaires :*

	P. bactériost.	P. bactéricide
Désogène	0,49 à 1,9	0,49 à 1,9
B.T.C.	0,06 à 0,12	0,06 à 0,24
Straminol	0,24 à 0,97	0,49 à 0,97
Biocidan	0,97 à 1,9	1,9 à 7,8
Cétavlon	0,06 à 0,97	0,24 à 3,9

II. — *Dérivés mercuriels :*

Merfène	0,007 à 0,06	0,03 à 0,49
Merceryl	0,24 à 0,97	0,49 à 0,97
Merseptyl	0,007 à 0,06	0,007 à 0,24
Flavogyre	0,24 à 1,9	0,97 à 3,9
C.M.E.M.	0,49 à 1,9	3,9 à 15,6

III. — *Antibiotiques :*

Néomycine	1,9 à 7,8	3,9 à 31,2
Soframycine	1,9 à 3,9	3,9 à 15,6
Bacitracine	0,025 à 0,05	0,025 à 0,2

IV. — *Antiseptiques divers :*

Exofène	0,007 à 0,49	0,12 à 0,97
Hexomédine	0,97 à 7,8	7,8 à 31,2

Conclusion

Tableau résumé :

	P. bactériost.	P. bactéricide
B.T.C.	0,06 à 0,12	0,06 à 0,24
Merfène	0,007 à 0,06	0,03 à 0,49
Merseptyl	0,007 à 0,06	0,007 à 0,24
Exofène	0,007 à 0,49	0,12 à 0,97
Bacitracine	0,025 à 0,05	0,025 à 0,2

Ces tableaux montrent nettement que l'ensemble des antiseptiques présente une action bactéricide sur ces germes à des doses relativement peu élevées. Ils se révèlent donc d'utilisation intéressante.

Signalons cependant pour être plus précis, d'une façon générale, la supériorité des dérivés mercuriels sur les ammoniums quaternaires avec, entre autre, le pouvoir bactéricide plus élevé du merseptyl et du merfène parmi les dérivés mercuriels, et celui du BTC et du straminol parmi les ammoniums quaternaires.

On remarquera aussi que l'hexomédine et surtout la bacitracine exercent sur ces germes leur action bactéricide à des doses relativement très peu élevées par rapport aux doses habituelles nécessaires vis-à-vis des germes déjà étudiés.

Quant à l'exofène, quoique très actif, il a toutefois sur les corynebactéries une action inférieure à celle de certains dérivés mercuriels.

POUVOIR ANTISEPTIQUE VIS-A-VIS DES GERMES DU GENRE PYOCYANIQUE ET DU GENRE PROTEUS

1° *Pyocyaniques*

Sels d'Ammonium quaternaires :

	P. bactériost.	P. bactéricide
Désogène	7,8 à 155	62,5 à 155
B.T.C.	155 à 250	250 à 250
Straminol	62,5 à 155	62,5 à 250
Biocidan	8.000 à 8.000	8.000 à 16.000
Cétavlon	64.000 à 64.000	64.000 à 64.000

Dérivés mercuriels :

Merfène	0,97 à 7,8	7,8 à 15,6
Mereryl	0,97 à 15,6	1,9 à 62,5
Merseptyl	1,9 à 3,9	7,8 à 15,6
Flavogyre	3,9 à 62,5	15,6 à 62,5
C.M.E.M.	15,6 à 62,5	31,2 à 155

Antibiotiques :

Néomycine	7,8 à 155	62,5 à 500
Soframycine	15,6 à 155	155 à 500
Bacitracine	625 à 1.250	1.250 à 5.000 et plus

Antiseptiques divers :

Exofène	3,9 à 62,5	7,8 à 62,5
Hexomédine	155 à 250	250 à 500

2° *Proteus*

Sels d'Ammonium quaternaires :

	P. bactériost.	P. bactéricide
Désogène	250 à 250	250 à 1.000
B.T.C.	62,5 à 250	62,5 à 250
Straminol	500 à 1.000	2.000 à 2.000
Biocidan	1.000 à 8.000	16.000 à 16.000
Cétavlon	1.000 à 4.000	8.000 à 16.000

Dérivés mercuriels :

Merfène	0,49 à 1,9	1,9 à 3,9
Mereryl	0,97 à 15,6	1,9 à 62,5
Merseptyl	1,9 à 3,9	0,97 à 7,8
Flavogyre	3,9 à 3,9	3,9 à 7,8
C.M.E.M.	3,9 à 7,8	3,9 à 15,6

Antibiotiques :

Néomycine	3,9 à 15,6	7,8 à 31,2
Soframycine	7,8 à 15,6	7,8 à 31,2
Bacitracine	156 à 625	625 à 1250

Antiseptiques divers :

Exofène	3,9 à 62,5	7,8 à 62,5
Hexomédine	155 à 250	250 à 500

Conclusion

Tableau résumé : 1° *Pyocyanique*

	P. bactériost.	P. bactéricide
Merfène	0,97 à 7,8	7,8 à 15,6
Merseptyl	1,9 à 3,9	7,8 à 15,6
Mercryl	0,97 à 15,6	1,9 à 62,5
Exofène	3,9 à 62,5	7,8 à 62,5

2° *Proteus*

	0,49 à 1,9	1,9 à 3,9
Merfène	0,49 à 1,9	1,9 à 3,9
Merseptyl	1,9 à 3,9	0,97 à 7,8
Flavogyre	3,9 à 3,9	3,9 à 7,8
C.M.E.M.	3,9 à 7,8	3,9 à 15,6

L'analyse de ce tableau nous révèle :

1° Que vis-à-vis des germes gram — étudiés, des doses beaucoup plus élevées que pour les germes gram + sont nécessaires pour que s'exerce tant le pouvoir bactériostatique que le pouvoir bactéricide, donc que ces germes sont nettement plus difficiles à atteindre ;

2° Qu'il ne semble pas y avoir de relation d'action pour un produit donné vis-à-vis de ces deux catégories de germes, la dose bactéricide d'un antiseptique pour un germe n'étant pas automatiquement bactéricide pour l'autre.

Un exemple en est donné par la néomycine et la soframycine qui sont bactéricides pour le *proteus* à des concentrations environ 20 fois inférieures à celles nécessaires pour que cette action s'exerce sur le *pyocyanique*.

Autre exemple : le C.M.E.M. exige des doses dix fois supérieures pour atteindre le *proteus* que pour atteindre le *pyocyanique*.

L'exofène seul fait exception, puisqu'il est bactéricide aux mêmes doses pour les *proteus* que pour les *pyocyaniques*.

Mais d'une façon générale pour les 2 catégories de germes, ce sont les dérivés mercuriels qui se montrent les plus actifs à des doses le plus souvent moindre vis-à-vis des *proteus*.

Parmi eux, c'est le merfène qui a le pouvoir bactéricide le plus élevé, le merseptyl et le flavogyre venant aussitôt après.

L'exofène se révèle être d'activité très moyenne.

Les ammoniums quaternaires, par contre, semblent particulièrement inopérants, puisque leurs doses d'action sont extrêmement élevées, pour le biocidan et le cétaclon surtout, tant du point de vue bactériostatique que bactéricide. Le plus actif semblerait être le desogène pour les *pyocyaniques*, le BTC pour les *proteus*.

CHAPITRE IV

ETUDE DU ROLE DU LAVAGE DES GERMES APRES CONTACT AVEC L'ANTISEPTIQUE

Après avoir obtenu les résultats précédents concernant les dilutions limites à réaliser pour qu'un antiseptique exerce son action bactériostatique et bactéricide, nous avons dans une autre série d'expériences voulu compléter cette étude en précisant de façon plus particulière le rôle du temps de contact nécessaire pour que s'exerce l'action antiseptique du corps employé. Autrement dit nous avons cherché « le temps minimum d'action de l'antiseptique ».

D'autre part, à la suite de travaux de MM. VIALIER-BERTOYE, CARRAZ-COURTIEU (128) montrant chez les mycobactéries la modification de survie que provoquait un lavage de ces germes après contact avec l'antiseptique, nous avons parallèlement étudié le rôle d'un tel lavage. Nos études ont porté sur le comportement de deux germes : un staphylocoque pathogène et un pyocyanique vis-à-vis des antiseptiques suivants : desogène, merfène, exofène, néomycine.

Technique

La technique employée est la suivante :

Chaque émulsion bactérienne, préparée de la même façon que dans les expériences précédentes, était mise en contact avec des quantités d'antiseptiques telles que les dilutions finales obtenues et utilisées étaient de : $1/10^e$, $1/100^e$, $1/1.000^e$, $1/10.000^e$ de produit, sauf en ce qui concerne la néomycine ; pour ce produit elles étaient de : $1/25^e$, $1/125^e$, $1/1.250^e$, $1/12.500^e$.

Les temps de contact étaient de 5, 10, 15, 30, 60 minutes. Après chaque temps de contact on réalisait le contrôle de la survivance des germes par ensemencement sur trois tubes de gélose ordinaire. La lecture des résultats avait lieu après 3 jours d'étuve.

Parallèlement nous avons étudié le rôle du lavage en employant la technique précédente mais avec une opération de plus : après chacun des temps de contact nous avons procédé à une centrifugation de 5 minutes à 3.000 t/min., le plus stérilement possible après avoir ajouté une certaine quantité de sérum physiologique stérile. Nous avons soigneusement lavé le culot deux fois à l'eau stérile, avec une centrifugation entre chaque lavage. Puis nous avons ensemencé en gélose ordinaire ces germes lavés et trois jours plus tard, nous avons vérifié si le nouvel ensemencement ne poussait pas, et s'il y avait concordance ou non avec les résultats obtenus dans les expériences réalisées sans lavage.

D'une façon générale, il n'y avait pas de différence notable qu'il y ait ou non lavage. Par contre la survivance des germes s'est montrée variable suivant les temps de contact avec l'antiseptique. Citons pourtant le cas de la néomycine : la solution au 1/125° ne donnait lieu à aucun survivant après un contact de 5 minutes, alors qu'après lavage cette survivance pour la même dilution était positive dans tous les tubes, même après un temps de contact de 60 minutes bien que toutefois la pousse aille en diminuant au fur et à mesure que les dilutions augmentent.

Nos recherches ont porté sur un nombre de germes trop limité et sur un choix trop réduit d'antiseptiques pour que des conclusions d'ordre général puissent être tirées.

Mais il semble, en attendant que des études plus approfondies soient réalisées pour le confirmer, que seuls entreraient en ligne de compte dans l'action des antiseptiques sur les germes étudiés, la concentration du produit, et le temps de contact, et que dans certains cas particuliers seulement le lavage provoquerait des modifications intéressantes.

CHAPITRE V

ETUDE SYSTEMATIQUE PENDANT DES TEMPS VARIABLES DE L'ACTION ANTIMICROBIENNE DES ANTISEPTIQUES ET ANTIBIOTIQUES DE CONTACT AUX CONCENTRATIONS UTILISEES EN THERAPEUTIQUE : « L'ANTISEPTOGRAMME »

L'intérêt pour un clinicien est de savoir devant un germe donné, et devant la gamme d'antiseptiques et d'antibiotiques de contact proposés par le commerce, quel sera le plus « efficace » à utiliser dans tel ou tel cas. C'est en suivant cette idée que nous avons mis au point une méthode de recherche systématique de la sensibilité d'un certain nombre de souches vis-à-vis des produits étudiés à des dilutions données, et pendant des temps de contact variables.

Dans cette méthode nous avons étudié de préférence le pouvoir bactéricide, pour les raisons suivantes : les expériences précédentes nous avaient montré des différences souvent importantes entre les doses d'action bactériostatique et bactéricide. Or les défenses naturelles de l'organisme, étant donné l'utilisation strictement locale des produits étudiés, risquent dans de tels cas d'être très peu considérables. L'antiseptique le plus efficace serait donc celui qui à lui seul « tuerait le plus et le plus vite ».

Nous avons pris comme doses fixes celles utilisées le plus couramment en thérapeutique pour les buts proposés.

Nous avons fait cette étude pendant des temps de contact variables, car des expériences antérieures, faites dans des con-

ditions semblables, avaient déjà montré des résultats différents dans la valeur du pouvoir bactéricide. Nous avons choisi comme temps de contact minimum : 1 heure, parce que dans la méthode des lavages, nous n'avons pas constaté de différence dans la numération des survivants au-dessous de ce temps. Les deux autres temps de contact ont été pris arbitrairement.

Technique opératoire

Nous avons utilisé une technique inspirée de celle de CHABERT (29) pour l'étude de l'action des associations d'antibiotiques ; on observe le pouvoir bactéricide de chaque produit par la numération des survivants après des temps de contact de 1 heure, 4 heures, 24 heures.

1° *Préparation de l'inoculum* : on effectue à partir d'une culture de vingt-quatre heures du germe à étudier, un inoculum comme il est pratiqué pour l'étude des associations d'antibiotiques, soit II gouttes de culture de vingt-quatre heures pour 60 cc. de bouillon glucosé.

2° *Préparation des dilutions d'antiseptiques* : On réalise au départ des dilutions à une concentration dix fois supérieure à la dilution thérapeutique proposée par le fabricant. Nous les avons déterminées pour chaque antiseptique. On répartit 1 cc. 8 d'inoculum dans les tubes d'une galerie, celle-ci comportant autant de tubes qu'il y a de produits à étudier. On ajoute 0 cc. 2 de solution d'antiseptique diluée préparée auparavant, dans chaque tube. On obtient ainsi une dilution finale correspondant à la dilution thérapeutique.

A partir de l'inoculum, on réalise une boîte-témoin en ensemençant en cadran une goutte d'inoculum pur et une des dilutions suivantes : 1/10 cc., 1/100 cc., 1/1.000 cc. On porte à l'étuve à 37°.

Lecture des résultats : elle se fait le troisième jour, de la façon suivante : on compte le nombre des colonies dans les différents cadraus ; ce chiffre indiquant le pourcentage des survivants proportionnellement à l'ensemencement témoin qui n'a pas été en contact avec l'antiseptique.

Mais dans les résultats donnés dans les tableaux nous n'avons pas tenu compte du pourcentage des survivants. Nous avons compté seulement comme totalement bactéricides les cas où il n'y avait plus aucun survivant ; toutefois l'existence de ces variations dans le pourcentage des survivants peut parfois être

utile, pour pratiquer un choix entre deux antiseptiques non totalement bactéricides.

D'autre part, nous signalons que quelquefois après 1 heure ou 4 heures de contact, nous avons eu un nombre de survivants limité : soit 1 %, 10 % par exemple et après 24 heures les germes se développaient normalement, à partir de ces survivants, comme si les antiseptiques s'étaient attaqués avec prédilection à certaines bactéries de l'ensemble de la culture, les autres restant intactes et assurant la survivance et la multiplication des germes.

Résultats expérimentaux

1° Les dilution d'antiseptiques utilisées sont les suivantes :

Désogène (solution de vente contenant 10 0/0 de produit pur) : cette solution ne s'utilise qu'après dilution à 5 0/00, donc dilution finale à 0,5 0/00.

Straminol (solution de vente contenant 10 0/0 de produit pur) : à diluer au 1/100 : concentration finale à 1 0/00.

Biocidan chirurgical (solution de vente à 5 0/0) : à diluer au 1/25 : concentration finale à 2 0/00.

Cétavlon (solution concentrée à 20 0/0) : à diluer au 1/20 : concentration finale à 1 0/0.

B.T.C. 50 0/0 (solution concentrée à 50 0/0) : à diluer au 1/100^e : concentration finale à 0,5 0/00.

Merfène (Hydro-Merfène, solution à 2 0/00) : à diluer au 1/33 : concentration finale à 0,06 0/00.

Flavogyre (solution à 2 0/00) : s'emploie directement.

Merseptyl (solution à 1 0/00) : s'emploie directement.

Mercryl Laurylé (solution à 1 0/00) : à diluer au 1/10 : concentration finale à 0,1 0/00.

C.M.E.M. : Concentration thérapeutique inconnue, nous l'avons utilisé à 0,4 0/00.

Bacitracine : concentration habituelle 200 u./cc.

Néomycine : concentration habituelle 7.500 Microgrammes/cc.

Soframycine : concentration habituelle 10.000 Microgrammes/cc.

Hexomédine : s'utilise à 1 0/00.

Exofène : s'utilise à 1 0/0.

2° Notre étude a porté sur des germes appartenant à 10 classes, germes isolés de produits pathologiques divers, d'origine à peu près identique à celle des souches utilisées pour l'étude du pouvoir bactériostatique et bactéricide dans le chapitre précédent. Seul le nombre de souches étudiées est supérieur. En voici la liste :

Origine des souches microbiennes

Staphylocoques blancs :

- 1 souche-test : St. Londres.
- 2 souches isolées de pus d'oreille.
- 2 souches isolées de contamination de cultures.

Staphylocoques dorés :

- 2 souches-test : St. Oxford et St. CS.1.
- 4 souches isolées de furoncles et pyodermes.
- 15 souches isolées de pus d'abcès divers.
- 6 souches isolées de nez, gorge ou crachats.
- 3 souches isolées de coprocultures.
- 4 souches isolées de pus d'oreille.
- 1 souche isolée d'urines.
- 1 souche isolée d'un lait purulent (début d'abcès du sein).
- 1 souche isolée de plaie infectée.
- 3 souches d'origines diverses.

Streptocoques hémolytiques :

- 3 souches isolées de crachats ;
- 2 souches isolées de gorges ;
- 2 souches isolées de pus d'oreille ;
- 1 souche isolée d'un liquide pleural.

Entérocoques :

- 2 souches isolées de crachats.
- 1 souche isolée d'un L.C.R.
- 1 souche isolée d'une hémoculture.
- 1 souche isolée d'urine.

Bacillus : aucune origine précise :

- dans un savon antiseptique,
- dans une bouteille de limonade,
- dans de la gélatine pharmaceutique.
- sur des boîtes contaminées.

Bacilles de Lœffler : 10 souches isolées de gorges (de diphtériques ou de porteurs sains).

Proteus :

- 5 souches isolées de pus d'oreille.
- 2 souches isolées d'urines ;
- 3 souches isolées de crachats, sinusite, selles.

Bacilles pyocyaniques :

- 14 souches isolées de pus d'oreille.
- 3 souches isolées d'urines.
- 2 souches isolées de pus d'abcès.
- 6 souches d'origines diverses.

Bacilles d'Eberth : 5 souches isolées d'hémocultures et de coprocultures.

S. Para B. : 5 souches isolées d'hémocultures et de coprocultures.

Il faut noter que dans l'établissement des tableaux qui vont suivre nous avons tenu seulement compte de la présence ou non de germes survivants. Nous n'avons pas noté les différences quand il y avait 10 ou 0,1 % de survivants par exemple. C'est ce pouvoir bactéricide total qui nous a paru présenter le plus d'intérêt.

**ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES
DU GENRE STAPHYLOCOQUE BLANC**

Nombre de souches étudiées : 5

*Nombre de souches donnant des survivants après un contact
de :*

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	0	0	0
Straminol	0	0	0
B.T.C.	0	0	0
Biocidan	0	0	0
Cétavlon	0	0	0
Merfène	2	0	0
Mercryl	0	0	0
Merseptyl	0	0	0
Flavogyre	0	0	0
C.M.E.M.	1	0	0
Néomycine	0	0	0
Soframycine	0	0	0
Bacitracine	5	3	0
Exofène	0	0	0
Hexomédine	0	0	0

ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES DU GENRE STAPHYLOCOQUE DORÉ

Le nombre de souches étudiées a été de 40.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	0	0	0
Straminol	0	0	0
B.T.C.	1	0	0
Biocidan	1	0	0
Cétavlon	0	0	0
Merfène	25	5	0
Mercryl	1	0	0
Merseptyl	0	0	0
Flavogyre	0	0	0
C.M.E.M.	29	4	0
Néomycine	0	0	0
Soframycine	0	0	0
Bacitracine	38	12	0
Exofène	0	0	0
Hexomédine	17	0	0

Ces tableaux montrent l'inégale efficacité de l'ensemble des antiseptiques. En effet, les 40 souches de staphylocoques dorés étudiées sont tuées après un contact de 24 heures, mais douze seulement sont tués en 4 heures, et huit en une heure.

Deux dérivés mercuriels, merfène et C.M.E.M., ainsi que l'hexomédine et la bacitracine ont cependant un pouvoir bactéricide relativement lent sur le plus grand nombre de souches, puisqu'une heure et même 4 heures de contact ne suffisent pas à atteindre la totalité.

Par contre, tous les antiseptiques suivants se sont montrés bactéricides en moins d'une heure :

Désogène, straminol, cétaclon ;
Merseptyl, Flavogyre ;
Néomycine, soframycine ;
Exofène.

Vis-à-vis des staphylocoques blancs, les antiseptiques se sont montrés nettement plus bactéricides pour des mêmes temps de contact que vis-à-vis des staphylocoques dorés. Nous signalons l'action lente de deux d'entre eux : la bacitracine et le C.M.E.M., pour lesquels 1 et même 4 heures de contact ne suffisent pas à atteindre la totalité des souches.

ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES DU GENRE STREPTOCOQUE

Nombre de souches étudiées : 10.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	0	0	0
Straminol	0	0	0
B.T.C.	0	0	0
Biocidan	0	0	0
Cétavlon	0	0	0
Merfène	9	6	1
Mercryl	0	0	0
Merseptyl	7	4	0
Flavogyre	0	0	0
C.M.E.M.	9	6	4
Néomycine	2	1	0
Soframycine	1	1	1
Bacitracine	1	1	0
Exofène	0	0	0
Hexomédine	1	0	0

L'analyse de ce tableau montre l'efficacité très variable de ces différents antiseptiques.

Deux des dérivés mercuriels, le C.M.E.M. et le merfène, se montrent particulièrement inopérants, même après un contact prolongé de 24 heures. Pour d'autres, une heure de contact pour l'hexomédine, et même 4 heures pour le merseptyl, la néomycine et la bacitracine ne suffisent pas à atteindre la totalité des souches.

Par contre il est très intéressant de noter que l'exofène, les cinq dérivés d'ammonium quaternaires, et deux dérivés mercuriels : le mercryl et le flavogyre ont un pouvoir bactéricide rapide sur l'ensemble des souches, puisqu'ils ne laissent aucun survivant après moins d'une heure de contact.

ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES DU GENRE ENTEROCOQUE

Nombre de souches étudiées : 5.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	0	0	0
Straminol	1	0	0
B.T.C.	0	0	0
Biocidan	0	0	0
Cétavlon	0	0	0
Merfène	1	1	0
Mercryl	0	0	0
Merseptyl	0	0	0
Flavogyre	0	0	0
C.M.E.M.	0	0	0
Néomycine	2	1	0
Soframycine	4	4	3
Bacitracine	5	3	1
Exofène	0	0	0
Hexomédine	2	0	0

L'analyse de ce tableau montre l'efficacité variable des différents antiseptiques, une heure et 4 heures de contact laissent des survivants pour le straminol, le merfène, l'hexomédine, et même un contact de 24 heures ne permet pas d'atteindre la totalité des souches pour la soframycine et la bacitracine.

Les neuf autres antiseptiques (désogène, biocidan, cétaclon, mercryl, merseptyl, flavogyre, C.M.E.M., exofène) ont par contre un pouvoir bactéricide rapide puisqu'ils se sont montrés efficaces en moins d'une heure sur la totalité des souches.

ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES DU GENRE BACILLUS

Nombre de souches étudiées : 10.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	6	3	0
Straminol	3	2	0
B.T.C.	5	2	0
Biocidan	5	2	0
Cétavlon	3	1	0
Merfène	4	3	0
Mercryl	1	0	0
Merseptyl	1	0	0
Flavogyre	7	6	3
C.M.E.M.	6	3	1
Néomycine	0	0	0
Soframycine	0	0	0
Bacitracine	8	7	4
Exofène	0	0	0
Hexomédine	8	5	4

L'analyse de ce tableau montre que sur les dix souches de bacilles testées, se montrent particulièrement inopérants quatre des produits étudiés : la bacitracine, l'hexomédine, le flavogyre et le C.M.E.M., puisque même après un contact de 24 heures, ils laissent subsister des survivants.

Pour la plupart des autres, un contact de 1 heure et même de 24 heures, ne suffit pas à atteindre la totalité des souches.

Seuls trois antiseptiques sont bactéricides après moins d'une heure de contact, ne laissant aucun survivant, donc se montrent particulièrement actifs ; ce sont : la néomycine, la soframycine, l'exofène.

Nous avons l'identité bactériologique exacte de trois des souches de bacillus étudiés ; souches de collection :

1 *B. subtilis* ;

1 *B. subtilis* var. *Aterrimus* ;

1 *B. subtilis* var. *Niger*.

Les résultats obtenus nous ont révélé qu'on peut trouver des différences quant à leur sensibilité entre souches appartenant à une même race microbienne.

Le *bacillus subtilis* var. *Niger* est particulièrement sensible puisqu'aucun des quinze antiseptiques ne laisse de survivant après 1 heure de contact, mais il convient de remarquer que les vieilles cultures sont très pauvrement sporulées.

Même sensibilité du *bacillus subtilis* vis-à-vis des cinq ammoniums quaternaires, de la némycine, de la soframycine et de l'exofène. Par contre seul un contact de 24 heures permet aux autres produits d'atteindre cette souche, une heure et 4 heures lui laissant sa survivance.

Quant au *bacillus subtilis* var. *aterrimus* il est tué par un contact d'1 heure par les trois produits suivants : néomycine, soframycine, exofène. Par contre pour les autres antiseptiques et en particulier le mercryl, le C.M.E.M., la bacitracine, l'hexo-medine, nous avons remarqué que le temps de contact ne jouerait peut-être qu'un rôle secondaire, puisque le germe résistait à 1 heure de contact, l'est aussi à 4 heures et à 24 heures.

ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES DU GENRE CORYNEBACTERIUM

Nombre de souches étudiées : 10.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	0	0	0
Straminol	0	0	0
B.T.C.	0	0	0
Biocidan	0	0	0
Cétavlon	0	0	0
Merfène	3	1	0
Mercryl	2	0	0
Merseptyl	0	0	0
Flavogyre	0	0	0
C.M.E.M.	3	1	0
Néomycine	0	0	0
Soframycine	0	0	0
Bacitracine	0	0	0
Exofène	0	0	0
Hexomédine	0	0	0

L'analyse de ce tableau montre l'action efficace de l'ensemble des antiseptiques, douze d'entre eux ne laissant subsister aucun survivant après moins d'1 heure de contact, et un contact de 24 heures permettant d'atteindre les dix souches étudiées.

Mais si, de ce fait, aucun des produits n'est inopérant, ce pouvoir bactéricide n'est pas très rapide pour certains d'entre eux : merfène, mercryl, C.M.E.M. laissant des survivants après 1 heure et 4 heures de contact.

ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES DU GENRE PYOCYANIQUE

Nombre de souches étudiées : 25.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	11	0	0
Straminol	21	1	0
B.T.C.	4	1	0
Biocidan	25	25	24
Cétavlon	25	25	24
Merfène	6	1	0
Mercryl	25	24	19
Merseptyl	0	0	0
Flavogyre	2	0	0
C.M.E.M.	7	0	0
Néomycine	8	0	0
Soframycine	19	1	0
Bacitracine	25	25	25
Exofène	0	0	0
Hexomédine	7	1	0

L'analyse de ce tableau montre que pour la presque totalité des souches étudiées un contact de 24 heures est nécessaire pour obtenir une action, puisque 1 heure et 4 heures de contact laissent des survivants pour la plupart d'entre eux :

désogène, straminol, BTC ;
néomycine, soframycine ;
hexomédine.

Signalons également cinq produits qui se montrent à peu près totalement inopérants même après 24 heures de contact.

Ce sont :

deux ammoniums quaternaires : biocidan et kétavlon qui n'ont atteint en 24 heures qu'une seule souche ;

un mercuriel, le mercryl, qui a atteint en 24 heures 6 souches seulement ;

un antibiotique, la bacitracine, qui n'a atteint en 24 heures aucune souche.

En résumé. seuls deux produits ont sur les pyocyaniques un pouvoir bactéricide rapide, actif en moins d'une heure et sur l'ensemble des souches :

le merseptyl et l'exofène.

ETUDE DE LA SURVIVANCE DES GERMES DU GENRE PROTEUS

Nombre de souches étudiées : 10.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	1	0	0
Straminol	0	0	0
B.T.C.	0	0	0
Biocidan	10	4	2
Cétavlon	9	4	2
Merfène	0	0	0
Mercryl	9	1	0
Merseptyl	0	0	0
Flavogyre	0	0	0
C.M.E.M.	0	0	0
Néomycine	0	0	0
Soframycine	0	0	0
Bacitracine	10	8	8
Exofène	0	0	0
Hexomédine	10	10	9

L'analyse de ce tableau montre la non homogénéité de l'action des antiseptiques. Pour certains d'entre eux, un contact de 24 heures laisse encore des survivants :

Ce sont :

— la bacitracine et l'hexomédine, qui n'atteignent après cette durée qu'une ou deux souches ;

— le biocidan et surtout le cétavlon, qui sont particulièrement inopérants.

Pour d'autres, un contact d'1 heure et même de 4 heures ne suffit pas : le désogène et le mercryl.

Mais ce sont les sept produits suivants qui ont le pouvoir bactéricide le meilleur, les uns et les autres ne laissant aucun survivant après une heure de contact :

BTC, straminol, mercryl, merseptyl, flavogyre, C.M.E.M., néomycine, soframycine, exofène.

La répartition des souches étudiées est la suivante :

Proteus Hauseri : 8 ;

Proteus Rettgeri : 1 ;

Proteus Morgani : 1.

Il est intéressant de noter que ces dix souches, quoique de variété différente, ont présenté une même sensibilité aux dilutions d'antiseptiques en contact avec elles.

ETUDE DE LA SURVIVANCE DE QUELQUES GERMES DU GROUPE DES SALMONELLA

1° *Salmonella Eberth* : nombre de souches étudiées : 5.

Nombre de souches donnant des survivants après un contact de :

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	0	0	0
Straminol	0	0	0
B.T.C.	0	0	0
Biocidan	1	1	0
Cétavlon	0	0	0
Merfène	0	0	0
Mercryl	5	0	0
Merseptyl	5	0	0
Flavogyre	5	0	0
C.M.E.M.	5	0	0
Néomycine	0	0	0
Soframycine	0	0	0
Bacitracine	5	5	0
Exofène	0	0	0
Hexomédine	0	0	0

2° *Salmonella Para B.* : nombre de souches étudiées : 5.

	1 h.	4 h.	24 h.
Désogène	0	0	0
Straminol	0	0	0
B.T.C.	0	0	0
Biocidan	5	0	0
Cétavlon	0	0	0
Merfène	1	0	0
Mercryl	4	0	0
Merseptyl	4	0	0
Flavogyre	4	0	0
C.M.E.M.	4	0	0
Néomycine	4	0	0
Soframycine	4	0	0
Bacitracine	5	5	5
Exofène	0	0	0
Hexomédine	2	0	0

Ces deux tableaux montrent l'action très efficace de l'ensemble des antiseptiques qui atteignent la totalité des souches étudiées en 24 heures, et même un grand nombre d'entre eux ne laissent pas de survivants après seulement 4 heures de contact.

Signalons cependant le cas de la bacitracine. Vis-à-vis des germes du groupe Eberth, elle laisse 100 % de survivants après 4 heures de contact, mais les détruit totalement en 24 heures. Vis-à-vis des salmonella Para B étudiées, elle est totalement inactive même après un temps de contact de 24 heures.

Les autres antiseptiques ont, en général, la même efficacité pour les salmonella Para B que pour les salmonella Eberth : une heure de contact suffisant à dix d'entre eux pour supprimer toute survivance.

Ce sont :

désogène, straminol, BTC,
merseptyl, flavogyre, C.M.E.M.,
néomycine, soframycine,
exofène.

Signalons toutefois le cas du merfène et de l'hexomédine auxquels sont très sensibles les salmonella Eberth, puisqu'1 heure de contact suffit à supprimer toute survivance, alors qu'il faut un minimum de 4 heures pour obtenir le même résultat avec les salmonella Para B.

Avant de terminer cette étude expérimentale, nous avons cru bon de résumer nos résultats dans un tableau général où nous indiquerons par le signe + les antiseptiques et antibiotiques de contact ne laissant aucun survivant après 1 heure de contact pour toutes les souches étudiées.

Obs. des souches étudiées	S. B. 5	S. D. 40	Strept. 10	Entero 5	Coryne B. 10	Bacil 10	Proteus 10	Pyo. 25	Eberth. 5	Para. B
Désogène	+	+	+	+	+				+	+
Straminol	+	+	+		+				+	+
B.T.C.	+		+	+	+		+		+	+
Biocidan	+		+	+	+					
Cétavlon	+	+	+	+	+				+	+
Merfène										
Mercryl	+		+	+			+		+	
Merseptyl	+			+	+		+			
Flavogyre	+	+	+	+	+		+	+		
C.M.E.M.				+			+			
Néomycine	+									
Soframycine	+	+			+	+	+		+	
Bacitracine					+					
Exofène	+	+	+	+	+	+	+		+	+
Hexomédine	+				+				+	

CHAPITRE VI

EMPLOIS ET INDICATIONS EN HYGIENE ET EN THERAPEUTIQUE

En même temps que se multipliait le nombre des antiseptiques nouveaux, qu'ils soient de nature chimique, biologique ou fongique, et que se faisaient *in vitro* des recherches pour préciser la valeur de leur pouvoir bactériostatique et bactéricide, et le comparer à celle des produits en usage, l'intérêt des praticiens se développait. C'est ce qui permit, grâce à des essais réalisés dans la pratique et *in vivo*, d'envisager d'une façon plus systématique et dans un champ d'action chaque jour plus étendu, leur application en thérapeutique. Des observations ont été faites dans le domaine de l'hygiène comme agents antiseptiques ou désinfectants et dans le traitement des infections microbiennes pouvant relever d'une thérapeutique locale. Nous signalerons ce qui a été déjà vu par les auteurs sous cet angle et nous rapporterons des observations assez récentes que l'on a pu faire où il a été prouvé par « l'antiseptogramme » qu'on ne pouvait pas remplacer indifféremment un des corps par un autre.

En hygiène :

Ce sont d'une façon générale les solutions d'ammonium quaternaires les plus utilisées en désinfection pour l'assainissement des eaux, le lavage des denrées alimentaires, le traitement du matériel dans l'industrie de l'alimentation ; à ce propos nous citerons comme indication particulière (65), leur rôle en laiterie : par leurs qualités qui les rendent particulièrement aptes non seulement à la stérilisation d'un matériel qui doit être périodiquement et rigoureusement désinfecté, tuyaux de caoutchouc, réservoirs, mais aussi, à la stérilisation des bouteilles, ces produits actifs à la température

ordinaire, pouvant supplanter le traitement par les alcalis à haute température, générateur de casse fréquente des bouteilles par choc thermique. Signalons toutefois que ce traitement pour être rationnel doit être précédé d'un décapage de la surface à stériliser avec un détergent, pour éliminer les matières organiques nuisibles à l'action des sels d'ammonium quaternaires ; or, souvent l'outillage ne permet pas de mener à bien un tel traitement et le produit ne travaille pas dans les meilleures conditions ; mais c'est surtout leur prix de revient encore trop élevé qui nuit à la généralisation de leur emploi.

Certains produits ont été envisagés et expérimentés pour la désinfection des instruments, de la verrerie, des linges souillés.

A la suite d'essais sur les sels d'ammonium quaternaires, nous avons noté que WILLIAMS et ses collaborateurs (136) préconisent l'emploi du cétaïlon en sol. à 1 %, CHRIST (31) celui du désogène à 1 % associé à une ébullition de 15 minutes pour la stérilisation des instruments (5). Mais il faut toutefois reconnaître que dans ce domaine, la désinfection par les agents chimiques, ammoniums quaternaires ou dérivés mercuriels ne se justifie qu'à défaut d'autoclaves ou de fours stérilisateurs.

Dans le même ordre d'idées, des expériences ont été réalisées, laissant entrevoir leur rôle efficace dans le nettoyage de la verrerie, cuvettes, ustensiles variés des chambres de malades, souillés par des germes pathogènes (13). Une observation faite avec quatre ammoniums quaternaires (désogène, biocidan, B.T.C., cétaïlon) à des dilutions données, sur des germes couramment rencontrés, a conduit aux résultats suivants :

— le staphylocoque disparaît au bout d'une 1/2 heure avec les quatre produits ;

— pour le colibacille : 1/2 heure suffit également avec le biocidan et le cétaïlon, mais le désogène et le B.T.C. pour avoir le même effet, nécessitent 2 heures de temps de contact.

De même, les résultats obtenus *in vitro* sur l'activité de certains produits essayés vis-à-vis des Salmonella, permettent de conclure à leur utilisation efficace pour le nettoyage d'ustensiles infectés avec des germes de ce type. Mais actuellement encore, ces différentes possibilités restent pour l'ensemble du domaine expérimental, étant donné le prix de revient très élevé de ces nouveaux produits, comparé à celui des

désinfectants couramment utilisés, eau de Javel par exemple, qui donnent du reste des résultats excellents.

Quant à la désinfection des linges souillés, nous citerons à titre d'exemple, les expérimentations réalisées avec un ammonium quaternaire : le désogène :

1° Aseptisation des linges de nourrissons, ayant des selles contaminées par des staphylocoques pathogènes (12) ; ces germes furent détruits après immersion d'une heure dans la solution de désogène à 5 %.

2° Désinfection de linges souillés provenant de typhiques. Ils sont immergés dans de l'eau ; le liquide surnageant s'est révélé stérile après 1 heure de contact, en présence d'une concentration à 5 % d'antiseptique. Ces résultats confirmés par quelques cas d'application pratique ont déjà dépassé le domaine de l'expérimentation. En se reportant au pouvoir bactéricide constaté *in vitro* que possède d'autres produits vis-à-vis de ces germes, la gamme des produits utilisables s'étend aux ammoniums quaternaires et aux dérivés mercuriels, et laisse ainsi entrevoir leur emploi de plus en plus fréquent, chaque fois que l'on voudra prévenir la dissémination d'infections variées sans avoir recours à la stérilisation souvent impraticable dans de petites collectivités ou en milieu familial.

Comme agents antiseptiques courants tant en médecine qu'en chirurgie, dans la désinfection des mains, du champ opératoire, dans la stérilisation de la peau avant toute intervention, les ammoniums quaternaires et les dérivés mercuriels sont également largement préconisés, à la suite de nombreux travaux. Nous avons noté entre autres que, dans un travail systématique sur la valeur de certains antiseptiques dans la désinfection des mains :

KRAMER et ses collaborateurs (77) ont effectué en 1944 au cours de 18.000 interventions, une étude avec le ceepryn sous forme de solution à 0,50 0/00 et conclu à son emploi avec succès pendant trois ans.

GARDNER (52) a étudié le zéphiran, ammonium quaternaire voisin des corps étudiés sur *Pseudomonas Pyocyanea* ; il trouve que la solution à 2,5 % était efficace en 90 secondes, celle à 1 % en 5 minutes, tandis que la solution à 3 % seulement, mais dans l'alcool à 70° agissait en 30 secondes, et il estima que cette solution serait intéressante dans certains cas pour remplacer la solution d'iode à 1 0/0 dans l'alcool à froid.

Des travaux du même genre furent faits avec les antiseptiques mercuriels : GARDNER (52) montre par exemple que la solution hydro-alcoolique de merthiolate à 1 % exige 2 minutes de contact pour exercer son action antiseptique dans les mêmes conditions ; de même FEHR (47), en 1940, montre le rôle du merfène comme antiseptique en chirurgie, tandis que MEIER (96) propose son emploi pour les premiers soins des blessés en campagne.

A peu près à la même époque, la guerre ayant de nouveau souligné l'importance du savon, des tentatives furent faites avec les produits nouveaux, pour produire un savon germicide qui nettoierait convenablement la peau et en même temps réduirait la flore bactérienne trouvée normalement sur elle. C'est à ce propos que les auteurs étudient le pouvoir germicide sur la peau humaine saine d'un autre antiseptique : l'exofène. Nous citerons les travaux de TRAUB (123), pratiquant un lavage des mains et avant-bras avec un savon pur et une préparation contenant 2 % d'exofène ; il constate que la flore microbienne est diminuée au bout de 7 jours, de sorte que la première eau de rinçage ne contient plus que 200.000 germes, parmi lesquels il est impossible de déceler des staphylocoques pathogènes, tandis que chez les témoins ayant utilisé toute la semaine un savon sans exofène, cette première eau de rinçage contient 3.500.000 germes dont des staphylocoques pathogènes.

En 1945, UDINSKY (124) poursuit son observation onze mois et montre que pendant les périodes où les sujets en expérience utilisaient des savons à 2 % d'exofène, la flore microbienne décelée sur le dos de la main était 40 fois moins nombreuse que pendant les périodes où les sujets employaient un savon ordinaire.

En 1947, rappelons les travaux de SEASTONE (117) qui estime qu'après savonnage avec un savon ayant 1% d'exofène, la flore cutanée est réduite dans un pourcentage de un millième, et en 1952 ceux de GRUBB et WANDS (62). Ils concluent tous à la très forte action germicide du produit sur la peau humaine.

En pathologie infectieuse :

Redisons brièvement que la voie interne n'est pas à conseiller, d'une part car ils sont dangereux par leur pouvoir hémolytique, d'autre part car ils sont partiellement ou totalement inhibés par les protéines. Leur rôle ne doit donc être envisagé que d'un point de vue strictement local.

Or la diversité des produits employés dans un traitement, produits préconisés souvent les uns à la suite des autres, montre par elle-même qu'aucun n'arrive jamais à donner satisfaction entière. Pour ne citer qu'un état de choses, signalons l'attitude du médecin se trouvant devant l'apparition d'échecs de plus en plus nombreux lors d'un traitement aux sulfamides ou aux antibiotiques, échec venant généralement d'une sélection de plus en plus poussée des souches microbiennes résistantes. Devant de tels faits et étant donné l'importance du spectre anti-bactérien des nouveaux antiseptiques, il se trouve inciter à prescrire chaque fois qu'il sera possible, l'utilisation successive d'un médicament par voie générale aussi bien que locale, et à n'appliquer dans le cas d'une affection pouvant relever d'une thérapeutique locale, que des médicaments réservés à cette voie.

Mais les produits nouveaux ne devaient rentrer dans le domaine pratique que dans la mesure où leurs avantages physiques, chimiques, bactériologiques constatés *in vitro*, se confirmeraient et subsisteraient *in vivo*. Or *in vivo* le problème est dominé par divers facteurs : entre autres, la nature de l'antiseptique, celle du germe, saprophyte ou pathogène, et par un troisième élément, le milieu. Il s'agit d'un organisme vivant ; or l'on sait que l'activité des antiseptiques est fortement réduite en présence de matières organiques, telles que les protéines contenues dans le sérum ou le pus. D'autre part intervient la tolérance des tissus en cause. Donc, pour être utilisé, tel produit devra non seulement avoir un fort pouvoir bactéricide vis-à-vis du germe en cause, mais ne pas être toxique, ne pas provoquer de réactions allergiques, de phénomènes de sensibilisation ou d'irritation. C'est cette question de tolérance qui limitera l'usage, suivant les domaines envisagés, de tel ou tel antiseptique et guidera sur la dilution à utiliser. Après les expériences *in vitro*, déterminant le spectre de ces produits, ce seront les expériences pratiques de plus en plus nombreuses qui décideront de leur application clinique ; les possibilités d'emploi thérapeutique seront une résultante de ces différentes considérations.

Dans l'activité bactéricide d'un antiseptique rentrent en jeu deux éléments : sa concentration et son temps d'action. *In vitro*, lors de l'étude de la survivance des germes, nous avons constaté que vis-à-vis de tel ou tel microbe, pendant un temps de contact donné, tel antiseptique exercera son action à une

concentration x, alors que tel autre nécessitera une concentration y double ou triple : ainsi le straminol à 1 0/00 agit sur le bacille d'Eberth, alors que dans les mêmes conditions le biocidan agira moins efficacement même à concentration de 2 0/00.

D'autre part, de deux antiseptiques utilisés à la même concentration, vis-à-vis d'un même germe, l'un sera bactéricide après des temps de contact inférieurs à l'autre.

Il en est de même *in vivo*, compte tenu de la toxicité, et de la tolérance des tissus qui limiteront à la fois le temps de contact et la concentration. Or les dilutions thérapeutiques présentées pour les différents produits sont très variables, certains d'entre eux pouvant être employés plus concentrés que d'autres, dans un même cas, du fait de leur meilleure tolérance par les tissus. Citons à titre d'exemple, le cas de l'exofène employé en solution à 1 0/0 tandis que le straminol, est à employer en solution à 1 0/00, le flavogyre à 2 0/00, le mercryl laurylé à 0,1 0/00.

A la lueur de ces notions, essais faits *in vitro*, précisant le spectre anti-bactérien des corps étudiés, expérimentations cliniques éclairant sur la notion de tolérance, nous essaierons de résumer quelques-unes de leurs indications essentielles. Nous aurons l'occasion de citer quelques observations ; à ce propos, nous tenons à préciser que nous ne mentionnons aucun résultat sur l'effet du traitement ; leur intérêt sera donc le suivant : être des exemples des recherches de laboratoire pouvant être effectuées pour déterminer l'antiseptique efficace.

En Dermatologie :

Nous joindrons à ce paragraphe l'ensemble des indications se rapportant aux infections cutanées et sous-cutanées en général tant en médecine qu'en chirurgie.

C'est dans ce domaine que la thérapeutique de désinfection cutanée à l'aide des antiseptiques nouveaux a été le plus tôt et le plus largement mise en pratique. De multiples expérimentations ont déjà été réalisées : nous avons noté à propos des sels d'ammonium quaternaires, les travaux de MM. BERTOYE et CARRAZ qui concluent à l'efficacité du désogène dans les infections cutanées à staphylocoques (12) et de GOSSET (58) qui préconise son emploi dans le traitement des brûlures.

A propos des dérivés mercuriels, DONZALLAZ (39) signale leur efficacité dans le traitement des plaies et certains auteurs poursuivent en la confirmant cette étude en clinique.

Quant aux antibiotiques de contact, BASSET signale les résultats favorables obtenus dans les furoncles, abcès, quelquefois même kystes infectés avec la soframycine.

Avec la néomycine, une statistique intéressante de KILL et ses coll. (74-75) faite sur des sujets atteints de dermatites infectieuses, conduit aux résultats suivants :

88 % de guérisons ou améliorations dans 109 cas d'infections à staphylocoques dorés ;

83 % de guérisons ou améliorations dans 9 cas d'infections à streptocoques.

73 % de guérisons ou améliorations dans 11 cas d'infections mixtes (strepto-staphylocoques).

Avec la bacitracine, des résultats obtenus dans le traitement de 474 cas d'infections cutanées diverses, comportent 68,5 % de guérisons et 19 % d'améliorations. De même, F.-L. MELENEY et B.-A. JOHNSON (97) ont noté à la suite d'une observation sur 100 cas de plaies et brûlures infectées, 88 % de résultats favorables, contre 70 % dans une série analogue traitée par la pénicilline.

Donc suivant les cas, l'utilisation de tel ou tel produit, pourra être envisagée efficacement soit à titre prophylactique pour éviter la surinfection des lésions cutanées, même de celles qui offrent un terrain de choix à la pullulation microbienne et prévenir toute infection secondaire, soit à titre curatif dans les dermatoses microbiennes, folliculites, acnés, herpès, impétigo, dans les plaies simples ou infectées, abcès, furoncles, anthrax, les brûlures, les grands délabrement chirurgicaux, les ulcères des jambes, etc...

Les principaux germes rencontrés seront les cocci pyogènes (staphylocoque, streptocoque) et plus rarement les bacilles gram — type proteus ou pyocyanique.

Du point de vue tolérance, aucun produit ne présente dans ce domaine de contre-indication formelle ; ils pourront donc tous être employés utilement, compte tenu, suivant l'état de détérioration plus ou moins important des tissus, de la dilution à faire et du temps de contact à ne pas dépasser, en particulier dans les cas de grands délabrements musculaires, brûlures vastes, polyfractures, où il faut toujours craindre une résorption massive et néfaste de l'antiseptique utilisé. Citons par exemple le cas du flavogyre : préconisé pour le traitement de l'ulcère des jambes en solutions fortes de 1/100^e à 1/250^e à condition de ne pas dépasser deux à trois applications et de remplacer par

des solutions faibles, tandis que l'hexomédine dans le même cas sera employée en compresses à des dilutions de 1/1.000^e renouvelable deux à trois fois par jour. Ainsi seront plus intéressants les antiseptiques qui agiront aux dilutions les plus faibles et avec un temps de contact minimum, la tolérance étant ainsi maximum.

Ils rendent également des services en médecine générale et en chirurgie, et présentent ainsi des avantages sur les produits habituellement employés. Par leur pouvoir ramollissant, ils facilitent la décroûtation des plaies, en évitant les arrachements et les saignements ; de même ils seront employés couramment à la place de l'eau d'Alibour, dans les cas d'impétigo et d'ecthyma pour le nettoyage, avant application des pommades. Le dermatologiste mettra encore à profit leur pouvoir émulsionnant à la place de la liqueur d'Hoffman, assez irritante pour la peau, et solubilisant mal le sébum ; il utilisera ces nouveaux produits pour dégraisser, sans irriter, la peau des acnéiques et des séborrhéiques (60).

D'une façon générale, ils sont préconisés, chaque fois qu'un nettoyage en profondeur de la peau est nécessaire ; en particulier en médecine du travail, ils rendent d'énormes services, pour le nettoyage des plaies souillées de mazout, encre d'imprimerie, goudron, cambouis, comparativement à l'éther par exemple, qui employé dans les mêmes cas, solubilise mal ces matières, ou à la solution de Dakin qui ne solubilise pas non plus les matières organiques ou les hydrocarbures de pétrole. *En O.R.L. :*

Parmi les essais cliniques effectués dans ce domaine, rapportons l'étude faite avec le zéphirol, ammonium quaternaire voisin du désogène, qui s'est révélé d'un usage intéressant dans le traitement des suppurations aiguës de l'oreille moyenne (35) : l'auteur a noté un raccourcissement notable de la durée de suppuration des otites, et n'a jamais observé de réaction de la muqueuse à condition d'utiliser le produit à une dilution suffisante.

En 1952, LAZAR et GOLDIN (79) ont rapporté l'action spectaculaire de la néomycine dans les otites à pyocyanique après des instillations quatre fois par jour dans le conduit auditif externe, permettant souvent de transformer l'évolution de ces infections fréquemment vouées à la chronicité.

L'utilisation des antiseptiques de contact est aussi préconisée utilement dans toutes les infections de l'oreille, otites

externes et moyennes à cocci-pyogène et à pyocyanique fréquentes en particulier chez les nourrissons ; dans les affections bucco-pharyngées : angines, amygdalites, rhinites aiguës et toutes infections de l'arrière-nez. A ce propos, nous avons noté les résultats de deux observations, ayant donné les mêmes résultats d'intérêt pratique :

— l'une effectuée à partir d'une suppuration nasale polymicrobienne, l'autre à partir d'un pus auriculaire mono-microbien, les germes en cause étant : un staphylocoque doré et deux streptocoques hémolytiques. Tous les antiseptiques suivants, utilisés aux doses thérapeutiques permises pour l'usage O.R.L. se sont montrés bactéricides en moins d'une heure pour les 3 germes :

désogène, B.T.C.,

merfène, merseptyl, flavogyre, mercryl-laurylé.

Les corps tensio-actifs, ammoniums quaternaires et mercryl-laurylé seront choisis de préférence :

— pour l'expulsion des bouchons de cérumen ou épidermiques,

— pour le lavage des sinus et des plaies anfractueuses,

— et en lavage de gorge, car ils permettent de détacher plus facilement les membranes accrochées aux amygdales et aux piliers.

Dans ce cadre, nous pourrions envisager la possibilité de traitement de porteurs de germes diphtériques, qu'il s'agisse des porteurs convalescents ayant contracté la maladie, et présentant dans leur gorge ou leur nez du bacille de LOEFFLER, ou des porteurs sains qui, sans avoir contracté la maladie, hébergent le bacille virulent ou non à l'état de saprophyte.

Or les bacilles de LOEFFLER se sont révélés *in vitro* très sensibles aux antiseptiques étudiés. D'autre part, ces produits auraient l'avantage sur la plupart des procédés anciens, eau oxygénée, liqueur de Labarraque, bleu de méthylène, glycérine iodée en gargarisme ou badigeonnage, d'avoir une action antiseptique plus puissante sans occasionner de phénomènes d'irritation pour les muqueuses. Ce sont ces différentes raisons qui inciteraient à les faire rentrer dans la pratique courante ; mais actuellement l'usage de l'érythromycine semble avoir apporté une amélioration évidente dans le traitement des porteurs de germes diphtériques. D'autre part, le bacille de LOEFFLER est peut-être très difficile à atteindre par les antiseptiques de contact, quand il se trouve au fond des cryptes de l'amygdale.

En ophtalmologie. — L'usage des antiseptiques modernes sera envisagé chaque fois qu'il faudra arrêter le développement de germes microbiens sur la conjonctive et les annexes de l'œil ; par exemple dans les cas de conjonctivite, blépharite, plaies des paupières, infection des voies lacrymales, etc...

D'application douloureuse, ou parce que mal toléré par les muqueuses, certains produits ne pourront être employés. Seront spécialement recommandés, à condition qu'ils soient suffisamment dilués :

biocidan, B.T.C.,
merfène, merseptyl, flavogyre,
hexomédine.

Quant à la bacitracine, on a constaté que si la cornée normale lui est peu perméable, quand elle est altérée par des agents physiques, chimiques ou infectieux, elle laisse pénétrer plus facilement l'antibiotique dans l'humeur aqueuse.

Obstétrique et gynécologie :

Dans ce domaine, il y a lieu d'envisager l'emploi des nouveaux antiseptiques chez la femme normale, et dans les états pathologiques.

Dans le premier cas, ils serviront à l'hygiène intime, le pH acide de certains d'entre eux, mercryl-laurylé par exemple, favorisant la multiplication du bacille de DODERLEIN, tout en empêchant le développement de la flore microbienne.

Dans les états pathologiques, il seront indiqués :

— pour la désinfection des organes génitaux avant l'accouchement, la toilette des accouchées, dans les cas de vulvite, vaginite, mastite.

FARRIOLS (45) a signalé l'intérêt particulier du merfène ; quant au flavogyre, il a donné d'excellents résultats dans des cas d'exocervites, ayant permis d'éviter l'électro-coagulation du col.

Les corps tensio-actifs agissent plus spécialement sur les vaginites à trichomonas ou celles dues à des mycoses diverses. Sont spécialement indiqués dans ce domaine, parce que bien tolérés les produits suivants :

désogène, B.T.C., straminol,
merfène, flavogyre,
hexomédine,
soframycine.

Suivant les cas ils sont utilisés purs : désinfection, vaginites rebelles, affections chroniques, ou à dilution convenable.

Au fur et à mesure que dans les différents domaines indiqués l'utilisation des nouveaux antiseptiques et antibiotiques de contact devient plus courante, leur champ d'application tend à se développer et on envisage actuellement leur utilisation dans les cavités naturelles et pathologiques, viscérale et pulmonaire principalement. Mais signalons que dans les différents cas que nous allons exposer, la gamme des produits utilisables sera limitée à quelques-uns seulement d'entre eux, à ceux dont le contact avec l'épithélium pulmonaire et la muqueuse vésicale ne risque pas de faire apparaître des phénomènes d'irritation plus ou moins graves et des cas d'absorption de l'antiseptique qui passerait ainsi dans la circulation générale.

Urologie. — Localement dans les infections vésicales et urinaires ; elles sont monomicrobiennes et fréquemment polymicrobiennes, les germes le plus souvent rencontrés étant : soit des gram + (entéroque-staphylocoque) soit des gram — (colibacille, klebsiella, proteus, pyocyanique).

Nous n'avons pas fait *in vitro*, d'étude systématique de la sensibilité des colibacilles et des klebsiella ayant commencé nos expériences sur les germes pouvant être rencontrés en thérapeutique cutanée proprement dite. C'est pourquoi à titre d'exemple, et dans le sens d'une éventuelle application pratique, nous rapporterons quelques observations : elles ont été réalisées avec ceux des 14 antiseptiques étudiés qui du fait de leur bonne tolérance peuvent être utilisés en lavages vésicaux. A ce propos disons que, bien que le merfène ait été préconisé dans certaines cystites douloureuses, les dérivés mercuriels, à part le merseptyl, seront plutôt à éviter ; on emploiera de préférence : la soframycine, l'hexomédine, et parmi les ammoniums quaternaires : désogène, straminol, B.T.C.

OBSERVATION N° 1

Cas d'une urine dont le germe isolé est un pyocyanique ; le pouvoir bactéricide a été recherché sur les 4 antiseptiques suivants :

Désogène, à la dilution	1/5000
Merseptyl, à la dilution	0,1 0/00
Hexomédine, à la dilution	1 0/00
Soframycine, en solution	10.000 microgrammes/cc.

Après 4 heures de contact : merseptyl et hexomédine ont détruit tous les survivants. Par contre, même après 24 heures, les solutions de désogène et de soframycine sont restées sans action.

En conclusion, dans un cas semblable, on utilisera de préférence : merseptyl ou hexomédine en mettant en contact pendant un temps approchant : 4 heures.

Sans l'antiseptogramme, il était impossible de choisir avec sûreté l'antiseptique le plus actif, ce qui pouvait retarder l'application du traitement spécifique. Il en sera de même pour les différentes autres observations que nous citerons.

OBSERVATION N° 2

Cas d'une urine dont on a isolé 2 germes : entérocoque et colibacille.

Le pouvoir bactéricide a été recherché avec les 4 antiseptiques suivants :

Désogène, en solution	0,2 0/00
Hexomédine, en solution	1 0/00
Merseptyl, en solution	0,1 0/00
Soframycine, en solution	10 mg./cc.

Le désogène a tué l'entérocoque en moins d'une heure, mais est sans action sur le colibacille après 24 heures de contact.

Le merseptyl est totalement bactéricide après 4 heures de contact sur les 2 germes.

L'hexomédine est bactéricide pour l'entérocoque en 1 heure et pour le colibacille en moins de 4 heures.

La soframycine est totalement bactéricide pour les 2 germes en moins d'une heure.

Donc en conclusion, hexomédine, merseptyl, soframycine sont préférables, avec une supériorité pour la soframycine qui agit le plus rapidement des trois.

OBSERVATION N° 3

Cas d'une urine dont on a isolé trois germes : entérocoque, colibacille, pyocyanique.

Le pouvoir bactéricide a été recherché avec les deux antiseptiques suivants :

- Désogène à 0,5 0/00 ;
- Hexomédine à 1 0/0.

Dans ce cas, le désogène a détruit l'entérocoque et le colibacille après 1 heure de contact et le pyocyanique après 4 heures.

L'hexomédine a détruit colibacille et pyocyanique après 1 heure de contact, et l'entérocoque après 4 heures.

En conclusion : la flore microbienne serait détruite après 2 heures de contact avec l'un ou l'autre des deux antiseptiques aux dilutions utilisées.

Pneumologie. --- La thérapeutique locale antiseptique trouvera des indications en particulier : en chirurgie thoracique dans les plaies, fistules post-opératoires, cavités résiduelles, dans des infections non tuberculeuses mais souvent à point de départ tuberculeux : en particulier les suppurations pleurales mono ou poly-microbiennes.

Les germes rencontrés sont variables : gram + (staphylocoque, entérocoque le plus souvent), gram — (proteus et pyocyanique généralement).

Les antiseptiques le plus couramment utilisés sont : désogène, mercryl-laurylé, hexomédine, soframycine. Le mercryl-laurylé, comme le désogène du reste, seront particulièrement intéressants pour le lavage de la grande cavité pleurale, leur pouvoir infiltrant et de désagrégation provoquant la libération des germes souvent protégés par une gangue muco-purulente et mettant par la fluidification du mucus, le microbe en contact direct avec l'agent antiseptique.

Avec la soframycine, les essais cliniques effectués dans ce domaine, ont donné lieu à des succès probants. Nous avons ainsi noté l'observation suivante : une suppuration pleurale à bacille paratyphique B. (120) survenue chez un malade ayant un pneumothorax thérapeutique et qui a guéri consécutivement à un traitement par instillation de soframycine. Les mêmes auteurs citent d'autre part un cas d'abcès putride ouvert dans la plèvre : après quelques instillations de soframycine, la fétidité avait disparu et le liquide était redevenu clair ; l'emploi de tyfomicine à ce moment ayant parachevé la guérison.

Nous rapportons quelques observations pour fixer les idées, il s'agit de trois liquides pleuraux.

OBSERVATION N° 4

Cas d'un liquide pleural contenant un staphylocoque doré. Le germe a été testé vis-à-vis des quatre antiseptiques cités plus haut, pouvant être utilisés dans la cavité pleurale.

Désogène : dilution du commerce diluée au 1/10.000 ;

Mercryl laurylé : dilution du commerce diluée au 1/10 ;

Hexomédine : solution à 1 0/00 ;

Soframycine : solution à 10 mg./cc.

Les quatre produits ont été totalement bactéricides en moins d'1 heure de contact avec le germe.

OBSERVATION N° 5

Cas d'un liquide pleural contenant :

1 staphylocoque ;

1 Entérocoque ;

1 Proteus Mirabilis ;

1 Proteus Rettgeri.

Les germes ont été testés vis-à-vis des trois antiseptiques suivants .

Soframycine : dilution au 1/10 de l'ampoule à 10 mg.

Désogène : 0,1 0/00 de produit pur.

Hexomédine : 1 0/00.

Voici les résultats obtenus :

Après 1 heure de contact, le désogène supprime les survivants du staphylocoque, entérocoque, Proteus Mirabilis.

Pour le Proteus Rettgeri, il faut avoir recours à l'hexomédine et laisser en contact 24 heures.

OBSERVATION N° 6

Cas d'un liquide pleural, contenant un pyocyanique, testé vis-à-vis de trois antiseptiques et de trois autres drogues à titre de comparaison :

Streptomycine	1.000 microgrammes/cc.
Isoniazide	100 microgrammes/cc.
P.A.S.	1.000 microgrammes/cc.
Désogène	1/10.000
Soframycine	10.000 microgrammes/cc.
Hexomédine	1/1.000

Les trois premières substances n'ont montré aucun pouvoir bactéricide, même après 24 heures de contact avec le germe. Par contre, le désogène, la soframycine, l'hexomédine se sont montrés totalement bactéricides en moins de 4 heures de contact.

A ce propos, nous dirons qu'après avoir eu l'occasion de suivre l'évolution de la sensibilité à l'hexomédine de la flore d'un liquide pleural, il semble que nous ayons constaté après un certain temps de traitement, une acquisition légère de résistance à cet antiseptique.

En dernier lieu, nous donnerons quelques indications spéciales de certains corps étudiés, en particulier dans des infections méningées, dans des broncho-pneumopathies et dans des infections ostéo-articulaires : ostéomyélites chroniques, ostéites, arthrites aiguës purulentes. Nous rapporterons une statistique de WEBER, portant sur 48 malades atteints d'ostéites tuberculeuses et dont les fistules anciennes étaient surinfectées par différents germes surtout du staphylocoque : quinze fistules se sont fermées et sont restées cicatrisées avec un recul de trois mois, douze ont été nettement améliorées, neuf ont cicatrisé, mais ont récidivé dans les trois mois, neuf ont cicatrisé à la suite d'une intervention chirurgicale complémentaire. Nous citerons également une récente étude de A. BIRON (21) sur 198 cas de broncho-pneumopathies traitées en aérosols par le sulfate de framycétine, soulignant le grand intérêt dans ce domaine de ce produit ; de plus, il a été parfaitement toléré et n'a occasionné aucun phénomène d'intolérance ou d'allergie. Les germes les plus fréquents dans ces affections seraient les staphylocoques et les bacilles gram —. L'avenir de cette nouvelle thérapeutique par voie locale semble d'autant plus riche en promesses que les germes rencontrés sont habituellement résistants aux antibiotiques, le malade ayant fréquemment été traité par voie générale, souvent sans succès en raison des conditions défavorables constituées par la mauvaise irrigation des foyers.

Enfin dans un dernier paragraphe nous débordons un peu du cadre de notre travail, pour souligner une action intéressante et un peu particulière de deux des trois antibiotiques destinés à l'usage externe que nous avons étudiés : la bacitracine et surtout la néomycine. Ils ne sont pas absorbés par les muqueuses digestives et intestinales, et de ce fait peuvent être des adjuvants utiles dans la préparation de la chirurgie intestinale, permettant de réaliser localement une rapide désinfection. A ce sujet, nous rapportons l'observation intéressante de FRANCHILLON et PELLERAT (50) qui ont employé la néomycine avec succès dans 17 cas de ce genre, les résultats ayant toujours été vérifiés par coproculture.

FORMES PHARMACEUTIQUES UTILISEES

Tous ces produits existent en solution aqueuse ou hydro-alcoolique et c'est sous cette forme qu'ils sont le plus largement utilisés. Le commerce les délivre en solution plus ou moins concentrées ; suivant l'usage auquel le thérapeute les destine, ces solutions-mères seront utilisées telles que ou diluées à des taux convenables. Dans nos expériences, nous avons employé les produits aux dilutions thérapeutiques utilisées couramment dans le cas d'une plaie classique : abcès, furoncle, anthrax. Or, du fait de leur polyvalence et dans beaucoup de cas de leur bonne tolérance, un même antiseptique, nous avons constaté, aura généralement différentes indications et pourra être par exemple utilisé aussi bien en dermatologie que dans un cas d'infection urinaire, à condition qu'il soit dilué convenablement. Citons, à ce propos, l'exception que constitue l'exofène, qui si dilué soit-il, ne peut être employé autrement que pour un usage strictement dermatologique. Ce sera donc au médecin d'apporter les modifications de dilution nécessaires suivant les cas particuliers dans le sens jugé opportun d'après l'intensité bactérienne cherchée, la sensibilité du malade et du tissu en cause.

D'autre part, la plupart des antiseptiques étudiés ont l'avantage d'avoir d'autres présentations pharmaceutiques que la forme liquide, souvent plus pratiques, car directement applicables à la dilution voulue pour tel ou tel usage déterminé. Ce seront souvent des détails de ce genre qui, chaque fois qu'il sera possible, orienteront le choix définitif du médecin.

La forme liquide sera utilisée de différentes façons suivant le traitement à effectuer : compresses et pansements en dermatologie qui permettront de respecter le temps de contact nécessaire, à condition de renouveler l'imbibition suffisamment souvent.

En O.R.L., les solutions seront utilisées en instillations ou en pulvérisations du rhino-pharynx, dans l'oreille, bien que dans des cas d'otite des résultats encourageants aient été obtenus de préférence après traitement par méchage du conduit ou après aspiration des mucosités (35).

En urologie, on pratiquera des injections et des lavages.

En pneumologie, dans les cas d'abcès du poumon, sont conseillés soit les instillations endobronchiques, soit les injections trans-pariétales dans la cavité même de l'abcès. De même, dans les cas de suppuration pleurale, le produit est volontiers amené au lieu désiré par injection, instillation ou compresses imbibées.

En dermatologie surtout, chaque fois qu'il y aura possibilité, on préférera aux compresses, un pansement à base de pommade, pâte à l'eau, ou onguent suivant les cas, qui respectent plus intégralement le temps de contact. De plus, étant donné les véhicules utilisés actuellement, bases hydro-solubles et pénétrantes, les préparations, sous cette forme, se mélangent en toute proportion à l'eau et aux substances grasses sécrétées par la peau, et ne sont pas occlusives.

Evidemment, nous n'insisterons pas sur les contre-indications habituelles à respecter : c'est ainsi que les pommades antiseptiques seront à éviter dans les dermites allergiques, l'eczéma aigu non infecté, l'urticaire, etc... Citons le cas du cétyl-alcool qui ne doit pas être employé en compresses chaudes.

Répondant à des formes pharmaceutiques spéciales, la thérapeutique disposera dans les affections bucco-pharyngées, de tablettes, de collutoires (biocidan), de pastilles (bacitracine et straminol), de gargarismes ; dans les affections oculaires, de pommades ophtalmiques, de gouttes (bacitracine, merseptyl), de collyres (flavogyre, merseptyl) ; en gynécologie d'ovules (merfène, flavogyre, etc...).

En pneumologie, l'aérosolthérapie mérite une mention spéciale : les antibiotiques solubles, en particulier, sont volontiers employés, sous cette forme, dans le traitement des voies respiratoires. Les fines particules de l'aérosol se fixent sur l'épithélium broncho-alvéolaire, tandis que les particules plus volu-

mineuses sont arrêtées et agissent au niveau des muqueuses pharyngées, trachéales ou bronchiques. Ce mode d'administration réalise donc une action directe « *in situ* », permettant d'obtenir de hautes concentrations du principe actif, et d'agir heureusement dans le traitement d'affections pulmonaires souvent résistantes déjà aux autres antibiotiques, ce que confirme l'observation de BIRON (21) qui rapporte leur utilisation efficace dans 198 cas d'asthme bronchique, bronchites aiguës, congestions pulmonaires, etc...

En terminant, nous citerons une forme pharmaceutique spéciale de la néomycine, qui répond à son utilisation par voie orale : la forme comprimé.

CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons étudié l'action anti-bactérienne sur 125 germes, appartenant à huit espèces différentes, de quinze produits parmi lesquels :

- Douze sont des antiseptiques d'origine synthétique ;
- Trois sont des antibiotiques d'origine extractive.

Les germes étudiés appartiennent soit à des souches de collection, soit le plus souvent, ont été isolés récemment de produits pathologiques.

Les essais ont été réalisés *in vitro* en milieux liquides et solides.

Dans une première série d'expériences, nous avons recherché vis-à-vis de chaque germe, l'effet bactériostatique et bactéricide de ces produits, en utilisant des concentrations variables. Nous avons constaté un écart variable entre les doses à action bactériostatique et à action bactéricide :

- pour un même antiseptique d'un germe à l'autre ;
- pour un même germe d'un antiseptique à l'autre.

Bien que dans l'ensemble ces doses soient plus rapprochées qu'elles ne le sont pour les antibiotiques utilisés par voie générale, elles ne peuvent être confondues.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons étudié le rôle du lavage des germes après action des antiseptiques. Nous nous sommes limités seulement à rechercher l'action de trois produits : deux antiseptiques proprement dits et un antibiotique de contact sur deux espèces bactériennes.

Nous avons constaté que ce lavage ultérieur des germes, ne semblait pas modifier, tout au moins de façon importante, l'action antiseptique.

Dans une troisième série d'expériences, et compte tenu des résultats précédents, nous avons étudié uniquement l'effet bactéricide de quinze produits sur l'ensemble des germes. Nous avons

pour cela, apprécié leur survivance après action des antiseptiques et antibiotiques de contact aux dilutions proposées couramment en thérapeutique et en les soumettant à cette action pendant des temps de contact de 1 h., 4 h., et 24 h.

Nous avons constaté des variations considérables dans l'activité bactéricide, en fonction des dilutions et de la durée d'action, qui nous font insister sur le rôle de ces deux notions.

Tous les produits étudiés ont montré une action anti-microbienne réelle, mais cette action ne semble pas être « polyvalente ». Au contraire, ils ont une « spécificité », chacun d'eux agissant plus ou moins électivement sur telle ou telle catégorie de germes, et nous avons pu obtenir une idée « de leur spectre anti-bactérien ».

Dans un dernier chapitre, nous avons essayé de dégager leurs principales possibilités d'emploi, en hygiène, mais surtout dans les différents domaines de la thérapeutique où un traitement local pourra être envisagé : dermatologie, oto-rhino-laryngologie, ophtalmologie, obstétrique et gynécologie, pneumonologie, urologie, ainsi que les formes pharmaceutiques qui semblent être les plus adéquates.

Etant donné l'électivité d'action des produits étudiés vis-à-vis des germes, ils ne sont pas interchangeables et ne peuvent être efficaces que s'ils correspondent aux microbes pathogènes facteurs de l'infection à traiter. Ceci implique un isolement préalable des germes et une recherche de leur sensibilité par la pratique d'un « antiseptogramme » suivant la méthode préconisée dans ce travail.

Vu : le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
SEDALLIAN

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 28 mai 1955.

*Le Recteur, Président
du Conseil de l'Université :*
André ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACKLIN (O.), ACKLIN-SCHMID (M.). — Die quaternären Ammoniumsalze als Desinfektionsmittel. *Therapeutische Umschau*, 1954, avril, 11, p. 1 à 15.
2. ADAM et SHUTE. — *Trans Faraday Soc.*, 1938, 34, p. 758-765.
3. ALLERS (O.-E.), HUBBELL (J.-P.) and BUCK (A.-S.). — A rapid aseptic scrub technique for nurseries of the newborn. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1950, 60, p. 431.
4. AUGÉ. — Propriétés bactéricides des saponiums. *Thèse*, Paris, 1951.
5. BADIN. — Stérilisation rapide des seringues. *Semaine des Hôpitaux*, 1952, 29.
6. BAER (M.). — Sur l'emploi des désinfectants mercuriels en thérapeutique locale oto-rhino-laryngologie. *Revue de Laryngologie-Otologie-Rhinologie*, 1947, 7, p. 374.
7. BAKER (Z.), HARRISON (R.-W.) and MILLER (B.-F.). — *J. Exptl. Med.*, 1941, 73, p. 249 et 74, p. 611.
8. BECHOLD et ERLISH. — *Zeits. J. Physiol. Chem.*, 1906, 47, p. 173.
9. BERNHEIM (M.), ROUX (J.-A.), GILLY (R.). — A propos des staphylococcies pleuro-pulmonaires de l'enfant. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1955, 4, p. 26-27.
10. BERNHEIM. — *J. Pharmacol.*, 1944, 80, p. 199.
11. BENIGNO et SANTI. — *Ric. Sci. Ricostr. Ital.*, 1947, 17, p. 117.
12. BERTOYE (A.), CARRAZ. — Les injections à staphylocoques. *Journal de Médecine Lyon*, 1951, 759, p. 765-773.
13. BERTOYE (A.), VIALIER (J.), CARRAZ (M.), COURTIEU (A.-L.). — Quelques applications pratiques des corps mouillants, détergents et antiseptiques, dans le domaine de la prophylaxie et du traitement en pathologie infectieuse humaine. I^{er} Congrès Mondial de détergence, Paris, 1954.
14. BERTOYE (A.), CARRAZ (M.), COURTIEU (A.-L.), GAUTHIER (J.) et DEMORTIÈRE (J.). — Sensibilité aux antibiotiques et aux antiseptiques de souches de staphylocoques isolées de produits pathologiques humains entre 1952 et 1954. *Revue Lyonnaise de Méd.*, 1955, 4, p. 26-27.
15. BERTRAND (D.) et POLONOWSKY (J.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1948, 142, p. 926.

16. BERTRAND (D.) et POLONOWSKY (J.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 31 (1), p. 191.
17. BEST (R.-R.), COL (J.-D.), Mc MURTREY (G.-B.), HERM (M.-J.). — Effectiveness of soaps containing hexachlorophene for the surgical scrub, special reference to bar soaps. *Archives of Surgery*, 1950, 61, p. 869.
18. BEST (R.) and Coll. — Effect of soaps containing hexachlorophene on wounds and burned surfaces. *Archives of Surgery*, 1951, 62, p. 895.
19. BIGOT (M.). — Les sels d'ammonium quaternaire en médecine vétérinaire. Leur champ d'application. *Thèse Doctorat Vétérinaire*, Toulouse, février 1954.
20. BIRKHAUG. — *J. Am. Med. Ass.*, 1930, 95, p. 917.
21. BIRON A. — Etude du sulfate de framycétine en aérosolthérapie dans 198 cas de broncho-pneumopathies. *Pr. Méd.*, 1955, 63, p. 551.
22. BISKIND (L.-H.). — L'application thérapeutique des sels de phényl-mercure. *The Lancet*, 1935, 5854, p. 1.049-1.052.
23. BLANK (I.-H.), COOLIDGE (M.-H.), SOUTTER (L.) and RODKEY (G.-V.). — A study of the surgical scrub. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1950, 91, p. 577.
24. BOWERS (R.-F.). — Phisoderm with hexachlorophene, its integrity as a surgical scrub. *The American Journal of Surgery*, 1949, 78, p. 859.
25. BREAVOINE (J.). — L'acide éthyl-mercure-thio-salicylique en thérapeutique. *Thèse*, Paris, février 1948.
26. BROOKS. — *J. Gen. Physiol.*, 1918.
27. CADÉAC et MOUNIER. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1889.
28. CARRAZ (M.), BERTOYE (A.), VIALIER (J.), COURTIEU (A.-L.). — Etude de la survivance des germes pathogènes après traitement plus ou moins prolongé par différents corps mouillants, détergents et antiseptiques. 1^{er} Congrès Mondial de détergence, Paris, 1954.
29. CHABBERT (Y.). — Action des associations d'antibiotiques sur les germes aérobies. *Ann. I. P.*, 1953, 84, p. 545.
30. CHISHOLD (T.-C.), DUNCAN (T.-L.) and Coll. — Desinfecting action of phisoderm containing three per cent hexachlorophene on the skin of the hands. *Surgery*, 1950, 28, p. 812.
31. CHRIST (A.). — *Schw. Med. Woch.*, 1942, 72, p. 441.
32. CHURCH (R.). — La néomycine dans le traitement des dermatoses pyogéniques. *Brit. Med. J.*, 1954, 4857, p. 314.
33. CLAIRMONT. — Merfène : clinique chirurgicale depuis la mobilisation. *Praxis*, 1940, 9, p. 139-149.
34. CLARK (D.-G.-C.), LOOKWOOD (H.-S.) and LEWIS (E.). — 2, 2', dihydroxy 3, 5, 6, 3', 5', 6' hexachlorodiphenylmethane as an antiseptic for use in surgical scrubbing. *Surgery*, 1947, 22, p. 360.

35. DEBAISIEUX (H.). — Traitement des suppurations aiguës de l'oreille moyenne par le zéphirol. *Thèse pour le doctorat en médecine*, 1951.
36. DERVICHIAN. — Des conditions d'action des substances dites « superficiellement actives » sur les microorganismes. *Annales I. P.*, 1950, 78, p. 609.
37. DESLANDRE (A.). — Un nouvel antiseptique mercuriel : l'anhydro-mercure 3-nitro-5-cresol-2. *Thèse de Médecine*, Paris, n° 816.
38. DOMAGK. — Une nouvelle catégorie de désinfectants. *Deut. Med. Woch.*, 1935, 61, 829.
39. DONZALLAZ (E.-J.). — De l'usage des dérivés mercuriels pour les plaies. *Journal Suisse de Médecine*, 1940, 34, p. 816-817.
40. DUBOS (R.-J.). — *Harvard University Press*, Cambridge, 1945.
41. DULL (J.-A.), ZINTEL (H.-A.), ELLIS (H.-L.) and NICHOLAS (A.). — An evaluation of Phisoderm with hexachlorophene and a liquid soap containing Hexachlorophene when used as the preoperative scrub. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1950, 31, p. 100.
42. EINHORN et GOTTLER. — *Ann. Pharm. Franç.*, 1948, 7-8.
43. FAHLBERG (W.-J.), SWAN (T.-C.), and SEASTONE (C.-V.). — Studies of the retention of hexachlorophene in human skin. *Journal of Bacteriology*, 1948, 56, p. 323.
44. FALK (M.-S.), ALLENDE (M.-F.). — Neomycin relieves resistant skin ills. *Permanente Found Med. Bull. U.S.A.*, 1953, 2, 75.
45. FARRIOLS (J.). — Premiers soins sur l'emploi en thérapeutique gynécologique du nouvel antiseptique : le borate de merfène. *Archives de Medicina Cirurgia y Especialidades*, 1930, 710, p. 52-56.
46. FAUCONNET (R.). — Quelques expériences sur le merfène. *Praxis*, 1941, 3, p. 25-26.
47. FEHR (A.). — Le merfène comme antiseptique en chirurgie. *Journal Suisse de Médecine*, 1940, 50, 1.221-1.223.
48. FELSENFELD (O.), VOLINI (I.-F.), ISHILAR (S.-J.), BACHMAN (M.-C.), YOUNG (V.-M.). — A study of the effect of neomycin and other antibiotics on bacteria, urines and Protozoa. *J. Lab. Clin. Med. U.S.A.*, 1950, 35, p. 428.
49. FILDES. — *Brit. J. Exper. Path.*, 1940, 21, p. 67.
50. FRANCILLON (J.), GENEST (L.), PELLERAT (J.). — Un an d'utilisation de la néomycine en chirurgie intestinale. Comm. Soc. Chirur. Lyon (séance du 20 janvier 1955) (in *Press. Méd. Fr.*, 12 février 1955, 63, n° 11).
51. FULLER (J.-R.), NEWHALL (C.-A.), THORN (F.-C.) and TRAUB (E.-F.). — Effectiveness of hexachlorophene in reducing pyogenic skin infection. *American Journal of Public Health.*, 1948, 68, p. 9.
52. GARDNER (A.-D.). — *Lancet*, 1948, 11, p. 760.

53. GATÉ (J.) et PELLERAT (J.). — Les staphylococcies dans le domaine dermatologique. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1955, 4, p. 33 à 38.
54. GIRARD et CARRAT. — Les nouveaux antiseptiques. *Revue du Corps de Santé Militaire*, 1949, 5, n° 2, p. 129-155.
55. GJALBOCK, MIKKELSEN (V.-H.). — Fenylnmercuriforbindelser. *Archiv. for Pharmaci of Chemi.*, 1938, 11, p. 229.
56. GODEAUX (J.). — Société des Sciences de Liège, séance du 15 juillet 1943.
57. GODLEWSKI (G. et J.). — Synthèse des Assises départementales sur les staphylococcies : les staphylococcies cutanées. *Les Assises de Médecine*, 1955, 13, p. 41 à 45.
58. GOSSET (J.). — Traitement des brûlures. Entretien de Bichat, 1950.
59. GORDON (J.) and SOWDEN (E.). — *Biochem. J.*, 1949, 44, 4, p. 498.
60. GRACIANSKI et Coll. — *Soc. Fr. de Dermato. et Syph.*, séance du 8 décembre 1949.
61. GREENHOUSE (J.-M.), RYLE (W.-C.). — Combined Bacitracin-Neomycin ointment in treatment of pyogenic infection of the skin. *A.M.A. Arch. of Dermatology*.
62. GRUBB and WANDS. — *J. of the Am. Pharmac. Ass.*, 1952, 2.
63. GRUMBACH. — Désogène : un nouveau désinfectant de la série des combinaisons d'ammonium quaternaires. *Journal Suisse de Médecine*, 1941.
64. GUILLOT. — *Thèse Doct. Pharm.*, Lyon, 1930.
65. HAZERA (J.). — L'emploi des composés d'ammonium quaternaires comme bactéricides. Extrait de *l'Industrie Chimique*, juillet 1952.
66. HOCKENHULL (D.). — *Nature*, London, 1948, 162, p. 850.
67. HUFNAGEL (C.-A.), WALTER (C.-W.) and HOWARD (R.). — An *in vivo* Method for evaluation of detergents and germicides. *Surgery*, 1948, 23, p. 753.
68. JACOBS. — *J. Exp. Med.*, 1916, 23, p. 563.
69. JENSEN (E.). — Essais bactériologiques comparatifs de quelques composés du phényl-mercure, y compris le merfène. *Acta Pathologica e Microbiologica Scandinavia*, 1938. Suppl. 37, p. 247-258.
70. JENSEN (E.), FOG-MOLLER (B.-J.). — Merfène et antisepticum. *Ugeskrift for Laager*, 1938, 15, p. 393-398.
71. JOHNSON (B.-A.), AUKER (H.) et MELENEY (F.-L.). — Bacitracin : a new antibiotic produced by a member of the *B. subtilis* group. *Science*, 1945, 102, p. 376-377.
72. *Journal de Médecine de Bordeaux* : un nouvel antiseptique cutané ni irritant, ni sensibilisant : l'exofène, 1951, 131, p. 46-48.
73. KAPLAN (M.), GRUMBACH (R.), STRAUSS (P.), NATAF (P.). — Action de la néomycine-bacitracine sur les germes gram négatifs du côlon. *Soc. de Pédiatrie*, séance du 15-3-55.

74. KILE (R.-L.), ROCKWELL (E.-M.), SCHWARZ (J.). — Use of neomycin in dermatology. *J. Americ. Med. Ass.*, 1952, 148, p. 339.
75. KILE (R.-L.), WELSH (A.-L.), Mac AFFEE (G.-D.). — Topical use of Neomycin. *Arch. Dermatol. and Syphilol. U.S.A.*, 1950, 62, p. 911.
76. KLARMANN, SHTERNOV and GATES. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1934, 19, p. 835 et 20, p. 40.
77. KRAMER (G.-B.), and SEDWITZ (S.-H.). — *Am. J. Surg.*, 1944, 63, p. 240.
78. KUHN et BIELIG. — *Ber. Chem. Ges.*, 1940, 73, p. 1.080.
79. LAZAR (A.-M.), GOLDIN (M.), AUERBACH (H.). — Treatment of otitis media caissed by *Pseudomonas aeruginosa* in infants with Neomycin. *Arch. Otolaryngol. U.S.A.*, 1952, 55, p. 444.
80. LAWRENCE (C.-A.). — Surface active quaternary ammonium germicides. *Academie Press. New-York*, 1950.
81. LAWRENCE (C.-A.). — *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1947, 36, 352. *Ibid.*, 1948, 37, 56
82. LEBEAU (P.). — *Traité de Pharmacie Chimique*, 1 et 4.
83. LEULIER (A.) et REVOL (R.). — *Précis de Pharmacie Chimique*.
84. LEVADITI (C.). — Antibiotiques d'origine fongique, bactérienne ou végétale. La Néomycine, p. 101 à 105. Baillière, Paris.
85. LÉVY, SOLALE, CHOUKROUM (J.), BADIN (J.). — Emploi d'un saponium comme désinfectant universel dans une grande maternité : Désogène. *Semaine des Hôpitaux*, 1952, 26, p. 3.011-3.013.
86. LOPEZ (S.). — Topical use of Neomycin in opthalmology. *Antibio. and Chim.*, 1954, 12, p. 1.189-1.195.
87. LUTZ (A.), WITZ (A.). — Etude sur le degré de sensibilité *in vitro* de B. gram négatif et en particulier d'entérobactéries à quelques antibiotiques (pénicilline, streptomycine, terramycine, néomycine). *Strasbourg Médical*, 1951, 2, 1.
88. MADURO, CHEVANCE, CAMUSET. — Etude expérimentale de l'action bactéricide des ammoniums quaternaires. *Pr. Méd.*, séance du 21 février 1955.
89. MANNICK et HAHN. — *Ann. Pharm. Franç.*, 1948, 7-8.
90. MARQUEZY (R.-A.), DEBRAY (P.), LEVEAN (J.), GRENIER (B.) et LEPAGE (M.). — Action de la framycétine seule ou associée à la chloromycétine sur les gastro-entéro-colites à *Esch. Coli* 111 B4, 55 B5, 26 B6. *Soc. de Pédiatrie*, séance du 15 mars 1955.
92. MARSHALL (M.-S.). — The Merthiolate. A new antiseptic. *California and Western Medicine*, 1931, 35, p. 43.
92. MARTIN (R.), CHABBERT (Y.) et SUREAU (B.). — Les associations d'antibiotiques. Etude et valeur de leur pouvoir bactériostatique et bactéricide. Applications cliniques.

93. MASPETIAL (R.) et SEMETTE. — Un nouvel antibiotique en O.R.L. : la Soframycine. *Press. Méd.*, 1954.
94. MASSENAT-DEROCHE (B.). — La framycétine (un nouvel antibiotique). *Thèse, Paris*, 1954, n° 346.
95. Mc INDOE (A.-H.) and TILLEY (A.-R.). — *Lancet*, 1943, 244, p. 136.
96. MEIER (E.-L.). — Premiers soins des blessures en campagne. Pathologie du tétanos et de la gangrène gazeuse. *Journal Suisse de Médecine*, 1940, 2, p. 38.
97. MELENEY (F.-L.), JOHNSON (B.-A.). — Bacitracin therapy. The first hundred cases of surgical infections, treated locally with the antibiotic. *J. Amer. Med. Ass.*, 1947, 133, p. 675-680.
98. MILLER, BAKER et HARRISON. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, 42, p. 705-706.
99. MALLA (P.). — Les cystites douloureuses. *Annales (Valence)*, 1935, 16-17, p. 183.
100. MOREL et ROCHAIX. — *Bull. des Sciences Pharmacologiques*, 1952, 32, p. 257.
101. MOUSSERON, WINTERITZ et VINCENT (M.). — Etude de quelques germicides ammonium quaternaires de la série alicyclique. XII^e Congrès de Chimie Industrielle de Barcelone, XI^e section, octobre 1949. *Chimie et Industrie*, 1950.
102. NUNGESTER (W.-J.), THIRLBY (R.-L.) and VIAL (A.-B.). — Evaluation of hexachlorophene and detergents as substitutes for the surgical scrub ; a biological technique. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1949, 88, p. 639.
103. PAUTRIZEL et BELLANGER. — Intérêt des agents détersifs. *Coll. parasit. Bordeaux*, 1951.
104. PATH (E.-J.), FROM (S.-M.), WISE (R.-I.), HSIANG (C.-H.). — A new intestinal antiseptic. *Texas Rep. Biol. Med.*, 1950, 8, 353.
105. POWELL and JAMIESAN. — *Am. J. of Hygiene*, 1931, 13, 296.
106. PRATT and DUFRENOY. — Antibiotics.
107. PRICE (P.-B.) and BONNETT (A.). — The antibacterial effect of hexachlorophene, with special reference to their use in the production of germicidal soap. *Surgery*, 1948, 24, p. 542.
108. RAVINA (A.). — Indications nouvelles primordiales de la néomycine : le traitement des infections cutanées. *Pr. Méd.*, 1952, 60, p. 1237.
109. RAVINA (A.). — Action de la néomycine sur les microbes pathogènes de l'intestin. *Pr. Méd.*, 1953, 61, p. 406.
110. REID (D.-E.), WALTER (C.-W.) and BUCK (A.-S.). — Surgical scrubbing with phisoderm hexachlorophrene as applied to a maternity hospital. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1950, 91, p. 537.

111. RESSUGAN. — Quaternary Ammonium Compounds, p. 104-105.
112. REVOL (L.). — Antiseptiques modernes. Supplément au *Lyon Pharmaceutique*, 1952, 4.
113. RICHARD SMITH (C.) et Coll. — *Public Health reports*, 1950, 65, p. 1.588 (cité dans thèse Bigot).
114. SALMON (A.-R.). — Nouveaux antiseptiques mercuriels. Entre-tiens de Bichat, 1948, p. 21.
115. SALTON, HORNE et COSSLETT. — *J. Gen. Microbiology*, 1951, 5, 405.
116. SEASTONE (C.-V.). — Observations of the use of hexachlorophene in the surgical scrub. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1947, 84, p. 355-360.
117. SEASTONE (C.-V.) and ERICKSON (T.-C.). — A comparison of solid and liquid soap as vehicles for hexachlorophene in the surgical wash. *Surgery*, 1949, 25, p. 290.
118. SHELTON (R.-S.) et Coll. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, 68, p. 753.
119. SIDI (E.), MINCKY (M.), BREITNAMM (G.). — Action de la néomycine par voie externe sur les dermites microbiennes. Supplément de la *Revue du Praticien*, 1954, 7, 61-63.
120. SORS (C.), TROCMEY. — La soframycine en thérapeutique pneumologique. *Pr. Méd.*, 1954, 62, p. 364 à 365.
121. STORCK et GUNDERSEN. — Thérapeutique à l'aide des nouveaux désinfectants. *Dermatologica*, 1947, 56.
122. TRAUB (E.-F.), NEWHALL (C.-A.) and FULLER (J.-R.). — New cutaneous bactericidal agent used in soap. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 1945, 52, p. 385 à 389.
123. TRAUB (E.-F.), NEWHALL (C.-A.) and FULLER (J.-R.). — Studies on the value of a new compound used in soap to reduce the bacterial flora of the human's skin. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1944, 79, p. 205.
124. UDINSKY. — *J. of Med. Soc. of New-Jersey*, 1945, 42, p. 15.
125. VALKO (E.-I.) and DUBOIS (A.-S.). — *J. Bactériol.*, 1944, 47, p. 15.
126. VAYRE (J.), COTTE (J.), SAINT-CYR (M.). — Résultats de l'expérimentation d'un nouvel antibiotique : néomycine en pommade. *Comm. Soc. Fr. Derm. et Syphilo. Lyon*, séance du 24 avril 1953.
127. VETTER. — Traitement après l'amygdalectomie. *Journal Suisse de Médecine*, 1941, 29, p. 864-865.
128. VIALIER, BERTOYE (A.), CARRAZ, COURTIEU. — Le comportement des mycobactéries pathogènes et non pathogènes après traitement par différents corps mouillants, détergents et antiseptiques. 1^{er} Congrès Mondial de Détergence, Paris, 1954.
129. VOGEL (A.-W.), LEOPOLD (I.-H.), NICHOLS (A.). — Neomycin : ocular tissue tolerance and penetration when locally applied in the rabbit eye. *Americ. J. Ophthalm.*, 1951, 10, p. 1.357-1.362.

130. WAKSMAN (S.-A.), LECHEVALLIER. — A new antibiotic active against streptomycin resistant bacteria, including tuberculosis organisms. *Science U.S.A.*, 1949, 109, p. 305.
131. WARTH (P.-T.). — Antibacterial action of neomycin and furadroxyl *in vivo* and *in vivo*. *Bull. Johns Hopk. Hosp. U.S.A.*, 1950, 87, p. 169.
132. WATSON. — *J. of Hyg.*, 8, p. 536.
133. WEED and ECKER. — *J. Infect. Dis.*, 1932, 51, p. 309.
134. WIEN (R.), HARRISON (J.) and FREEMAN (W.-A.). — *Lancet*, 1948, 254, p. 711.
135. WIEN (R.), HARRISON (J.) and FREEMAN (W.-A.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3 (3), 211.
136. WILLIAMS (R.), CLAYTON, COOPER (B.), DUNCAN (J.-M.) and MILES (E.-M.). — *Lancet*, 1943, 1 (244), p. 522.
137. WOLGANOT (J.-R.), DUNCAN (G.-C.). — Clinical use of neomycin. *P. Med. J.*, 1950, 53, p. 1264.
138. WYSS-CHODAT. — Observations sur le traitement des dermatoses par le merfène. *Journal Suisse de Médecine*, 1941, 19, p. 534-535.

Pendant l'impression de ce travail, il nous a été possible de consulter également les ouvrages suivants :

- SCHWARTZ (A.-M.) et PERRY (J.-W.). — Chimie et technologie des agents tensio-actifs.
- CHAIGNEAU (M.). — Les ammoniums quaternaires en thérapeutique. *Produits Pharmaceutiques*, vol. 10, 5, p. 299 à 308.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
<i>Chapitre premier.</i> — Historique et généralités	15
<i>Chapitre II.</i> — Etude sommaire des produits étudiés	21
I. Les dérivés du groupe des ammoniums quaternaires . .	21
II. Les dérivés du groupe des mercuriels	28
III. Antiseptiques divers	33
IV. Antibiotiques	36
<i>Chapitre III.</i> — Etude du pouvoir bactériostatique et bactéri- cide en dilutions successives	41
<i>Chapitre IV.</i> — Etude du rôle du lavage des germes après con- tacts avec l'antiseptique	55
<i>Chapitre V.</i> — Etude systématique pendant des temps varia- bles de l'action antimicrobienne des antiseptiques et antibiotiques de contact aux concentrations utilisées en thérapeutique : « L'antiseptogramme »	57
<i>Chapitre VI.</i> — Emplois et indications en hygiène et en thé- rapeutique	75
CONCLUSIONS	93
BIBLIOGRAPHIE	95

